

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



## **TESIS DOCTORAL**

Un nuevo enfoque para la evaluación de la fracción de eyección

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Solón Navarrete Hurtado

Director

Miguel Ángel García Fernández

**Madrid, 2018**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas

Departamento de Medicina



## **Un Nuevo Enfoque para la Evaluación de la Fracción de Eyección**

**Solón Navarrete Hurtado**

Madrid, 2017





**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas

Departamento de Medicina



**Un Nuevo Enfoque para la Evaluación de la  
Fracción de Eyección**

**Tesis Doctoral**

**Solón Navarrete Hurtado**

**Director: Dr. Miguel Ángel García Fernández, PhD**

Madrid, 2017



## Declaración del Autor

Yo, Solón NAVARRETE HURTADO, declaro que esta tesis titulada, 'Un Nuevo Enfoque para la Evaluación de la Fracción de Eyección (A Nobel Aproach for Ejection Fraction Evaluation)' y el trabajo que ella representa son principalmente de mi autoría y dejo expresa constancia de:

- Este trabajo fue hecho completamente durante mi candidatura al grado de Doctor por esta Universidad.
- Donde quiera que parte de esta tesis haya sido presentada previamente para otra cualificación en esta Universidad o en cualquier otra Institución, este hecho ha sido claramente especificado.
- Donde quiera que se ha consultado el trabajo de otros, este hecho ha sido claramente atribuido.
- Donde quiera que el trabajo de otros haya sido textualmente citado, la fuente siempre ha sido claramente atribuida. Con la excepción de dichas citas textuales, la totalidad de este trabajo es de mi propia y original autoría.
- He reconocido todas y cada una de las fuentes principales de ayuda y soporte.
- Donde quiera que esta Tesis haya estado basada en mi trabajo con la colaboración de otros, he especificado claramente la parte que fue desarrollada por mí y la parte que desarrollaron otros.

Firmado:

---

Fecha:

---



*“Lo más difícil del fútbol y la medicina... es hacerlos fáciles.”*

Sócrates Brasileiro Sampaio de Souza  
Vieira de Oliveira, MD  
(1954-2011 Médico y gran futbolista)



# *Agradecimientos*

Mi agradecimiento especial al Profesor Dr. Miguel Ángel García Fernández por su apoyo; por creer en una nueva idea y por su preocupación permanente para llevar a feliz término este proyecto. A mis amigos Carlos William Rincón y Fabiola Rodríguez por su asesoría en estadística. Muy especialmente a mi hermano, el Dr. Hugo Ariel Navarrete, Ph.D; por su invaluable colaboración; soporte constante; su crítica constructiva y, sobre todo, por regalarme ("...aquella tarde remota de marzo...") la idea de aplicar su deducción de la distribución HG0 en el área cardiovascular.





*Confucio dijo: “Una casa será fuerte e indestructible cuando esté sostenida por estas cuatro columnas: padre valiente, madre prudente, hijo obediente y hermano complaciente”. Por lo tanto, este trabajo está dedicado a mis padres, quienes me enseñaron la vocación por el estudio y el aprendizaje. A tod@s las hermanas y hermanos de mi numerosa y también maravillosa familia, con quienes aprendí a compartir esa curiosa devoción por el lado bueno de las cosas que inspiró la idea y el título originales para esta tesis: "El lado bueno del ruido speckle". A mi esposa y a mis hijos, a quienes debo el apoyo y comprensión recibidos durante los años de dedicación para desarrollar este proyecto; y a quienes obviamente “sustraje” un valioso tiempo de familia.*



# Acrónimos

**ATD** Actividad Tele-Diastólica.

**ATS** Actividad Tele-Sistólica.

**CRMN** Resonancia Magnética Nuclear Cardíaca.

**DD** Diámetro de Fin de Diástole.

**DICOM** Digital Imaging and Communications in Medicine.

**DS** Diámetro de fin de Sístole.

**EKG** Electrocardiograma.

**E-SIV** Distancia E-Septum.

**FA** Fracción de Acortamiento.

**FD** Diástole Final.

**FE** Fracción de Eyección.

**FRP** Frecuencia de Repetición de Pulsos.

**FS** Sístole Final.

**MAPSE** Mitral Annular Plane Systolic Excursion.

**PET** Positron Emission Tomography.

**RDA** Rango Dinámico de Amplitudes.

**RDAdB** Rango Dinámico de Amplitudes en decibelios.

**RDV** Rango Dinámico de Visualización.

**RMN** Resonancia Magnética Nuclear.

**ROI** Región de Interés.

**SPECT** Single Photon Emission Tomography.

**TCL** Teorema Central del Límite.

**TCLG** Teorema Central del Límite Generalizado.

**TCM** Tomografía Axial Computarizada Multicorte.

**VFD** Volumen de Fin de Diástole.

**VFS** Volumen de Fin de Sístole.

**VL** Volumen Latido.

# Contenido

Declaración del Autor . . . . .	iii
<b>Agradecimientos</b>	<b>vii</b>
<b>Summary</b>	<b>1</b>
Introduction . . . . .	1
Objectives . . . . .	4
Results . . . . .	4
Conclusions . . . . .	6
Thesis outline . . . . .	7
<b>Resumen</b>	<b>9</b>
Introducción . . . . .	9
Objetivos . . . . .	12
Resultados . . . . .	12
Conclusiones . . . . .	14
Estructura de esta tesis . . . . .	15
<b>1 Introducción</b>	<b>17</b>
1.1 Parámetros en modo M . . . . .	18
1.2 Evaluación por Ecocardiografía 2D . . . . .	20
1.3 Evaluación por Ecocardiografía 3D . . . . .	22
1.4 Limitaciones de la Ecocardiografía 2D . . . . .	22
1.5 Conclusiones . . . . .	23
<b>2 La Fracción de Eyección: Reseña y Métodos de Evaluación</b>	<b>25</b>
2.1 Introducción . . . . .	25
2.2 Algunos Conceptos Relevantes . . . . .	26
2.2.1 El Método Área – Longitud . . . . .	26
2.2.2 Método y Regla de Simpson . . . . .	26
2.2.3 Resolución temporal y Resolución espacial . . . . .	27
2.3 Técnicas de imagen para evaluar la FE . . . . .	28
2.4 Cateterismo Cardíaco . . . . .	30
2.5 La Tomografía Axial Computarizada Multicorte (TCM) . . . . .	30
2.6 Métodos de Evaluación Ventricular por Medicina Nuclear . . . . .	33
2.6.1 Ventriculografía de primer paso . . . . .	33
2.6.2 Ventriculografía de Equilibrio . . . . .	34

2.6.3	Tomografía cardiaca por emisión simple de fotones (SPECT) . . . .	34
2.6.4	Tomografía cardiaca por emisión de positrones (PET) . . . . .	34
2.7	Resonancia Magnética Nuclear (RMN) . . . . .	35
2.8	Ecocardiografía . . . . .	42
2.8.1	Modo M . . . . .	42
2.8.2	Modo Bidimensional . . . . .	44
	Método de Simpson en eco2D . . . . .	44
	Método Area-longitud en Eco2D . . . . .	46
2.8.3	Modo 3D . . . . .	46
2.8.4	Consideraciones Adicionales . . . . .	47
2.9	Conclusiones . . . . .	48
<b>3</b>	<b>Adquisición y segmentación de la imagen ecocardiográfica</b>	<b>49</b>
3.1	Introducción . . . . .	49
3.2	Adquisición de imágenes ecocardiográficas . . . . .	50
3.2.1	Imagen en Modo A . . . . .	51
3.2.2	Imagen en Modo B . . . . .	52
3.2.3	Modo B-escaneado . . . . .	52
3.2.4	Direccionalidad y enfoque . . . . .	52
3.2.5	Dispersión de pulsos . . . . .	53
	Reflexión especular y refracción . . . . .	56
	Reflexión difusa . . . . .	56
	Dispersión de Rayleigh . . . . .	56
3.2.6	El ruido speckle . . . . .	56
3.2.7	Reflexiones especulares y componente coherente . . . . .	60
3.3	El procesamiento electrónico de las señales . . . . .	60
3.4	Compresión logarítmica . . . . .	62
3.5	Segmentación de Imágenes. . . . .	68
3.5.1	Umbralización. . . . .	68
3.5.2	Crecimiento de región. . . . .	68
3.5.3	Detección de bordes. . . . .	68
3.5.4	Contornos deformables . . . . .	69
3.6	Conclusiones . . . . .	69
<b>4</b>	<b>Caracterización estadística del ruido speckle</b>	<b>71</b>
4.1	Formación del ruido speckle . . . . .	71
4.2	El teorema central del límite. . . . .	75
4.3	Test de Kolmogorov – Smirnov. . . . .	76
4.4	Distancia de Kullback – Leibler . . . . .	76
4.5	Distribución de amplitudes para el ruido Speckle . . . . .	80
4.5.1	Transformación de variables aleatorias . . . . .	80
4.5.2	Distribución de Rayleigh . . . . .	80

4.5.3	Distribución de Rice	83
4.6	Densidad efectiva de centros dispersores y distribuciones K	87
4.7	El teorema central del límite generalizado	88
4.8	Distribuciones Alfa-Estables	88
4.9	La distribución HG0	91
4.10	La distribución HG0 y la caracterización estadística de la cámara cardíaca	93
4.11	Conclusiones	99
<b>5</b>	<b>Un nuevo enfoque para la valoración de la FE</b>	<b>101</b>
5.1	Introducción	101
5.2	Segmentación por contornos deformables	102
5.3	Contornos deformables usando información estadística a priori	102
5.4	Proyección Volumétrica	103
5.5	Conclusiones	108
<b>6</b>	<b>Estudio Clínico</b>	<b>109</b>
6.1	Introducción	109
6.2	Material Y Métodos	111
6.3	Análisis Estadístico	116
6.4	Resultados	116
6.5	Discusión	116
6.6	Conclusiones	118
<b>7</b>	<b>Conclusiones y Trabajo Futuro</b>	<b>119</b>
7.1	Conclusiones	119
7.2	Trabajo futuro	120
<b>A</b>	<b>Documentación relativa al Comité de Ética Institucional</b>	<b>121</b>
<b>B</b>	<b>Información de los pacientes incluidos en el estudio clínico</b>	<b>125</b>
B.1	Paciente 1	126
B.2	Paciente 2	130
B.3	Paciente 3	134
B.4	Paciente 4	138
B.5	Paciente 5	142
B.6	Paciente 6	146
B.7	Paciente 7	150
B.8	Paciente 8	154
B.9	Paciente 9	158
B.10	Paciente 10	162
B.11	Paciente 11	166
B.12	Paciente 12	170
B.13	Paciente 13	174



B.14 Paciente 14 . . . . .	178
B.15 Paciente 15 . . . . .	182
B.16 Paciente 16 . . . . .	186
B.17 Paciente 17 . . . . .	190
B.18 Paciente 18 . . . . .	194
B.19 Paciente 19 . . . . .	198
B.20 Paciente 20 . . . . .	202
B.21 Paciente 21 . . . . .	206
B.22 Paciente 22 . . . . .	210
B.23 Paciente 23 . . . . .	214
B.24 Paciente 24 . . . . .	218
B.25 Paciente 25 . . . . .	222
B.26 Paciente 26 . . . . .	226
B.27 Paciente 27 . . . . .	230
<b>Bibliografía</b>	<b>235</b>

# Lista de Figuras

2.1	Método Área-Longitud . . . . .	27
2.2	Regla de Simpson . . . . .	28
2.3	Método de Simpson . . . . .	29
2.4	Cálculo angiográfico con el método área-longitud . . . . .	30
2.5	Fracción de Eyección usando TCM . . . . .	32
2.6	Imágenes de localizadores . . . . .	36
2.7	RMN: eje largo de dos cámaras . . . . .	37
2.8	Obtención del plano en eje corto . . . . .	38
2.9	Obtención del eje de cuatro cámaras . . . . .	39
2.10	Adquisiciones finales en RMN para la cuantificación de la función ven- tricular. . . . .	40
2.11	Trazado de contornos epicárdicos y endocárdicos en RMN . . . . .	41
2.12	Fracción de acortamiento en Modo M . . . . .	43
2.13	Método de Simpson modificado . . . . .	45
2.14	Método de Área/longitud en Eco2D . . . . .	46
2.15	Conjunto de datos en Eco3D . . . . .	47
3.1	Segmentación artificial de imágenes. . . . .	50
3.2	Formación de Imágenes en Modo A . . . . .	51
3.3	Formación de Imágenes en Modo B . . . . .	52
3.4	Formación de Imágenes en Modo B Escaneado . . . . .	53
3.5	Dirección y enfoque de pulsos ultrasónicos . . . . .	54
3.6	Dispersión de pulsos ultrasónicos . . . . .	55
3.7	Refracción y reflexión especular de pulsos ultrasónicos . . . . .	57
3.8	Reflexión y dispersión difusas de pulsos ultrasónicos . . . . .	58
3.9	Dispersión Rayleigh de pulsos ultrasónicos . . . . .	59
3.10	Simulación de una imagen por ultrasonido . . . . .	60
3.11	Interferencia constructiva y componente coherente . . . . .	61
3.12	Rango dinámico y visualización . . . . .	63
3.13	Rango dinámico de amplitudes RDA . . . . .	64
3.14	Rango dinámico de amplitudes en decibelios RDAdB . . . . .	66
3.15	Imagen B-escaneada (bidimensional) con compresión logarítmica. . . . .	67
4.1	Adquisición, tratamiento y visualización de ecografías. . . . .	72
4.2	Detección de amplitudes en un sistema de imágenes por ultrasonido. . .	72

4.3	Comparación entre una imagen de microscopía óptica convencional con una imagen por ultrasonido. . . . .	73
4.4	Señal ultrasónica reflejada en función de la separación entre centros dispersores . . . . .	74
4.5	Señal ultrasónica reflejada cuando aumenta el número de centros dispersores. . . . .	75
4.6	Píxeles y sumas aleatorias . . . . .	77
4.7	Ilustración del TCL . . . . .	78
4.8	El test de Kolmogorov – Smirnov . . . . .	79
4.9	Distribución de Amplitudes. . . . .	81
4.10	Distribución de Rayleigh. . . . .	82
4.11	Densidad y Distribución de probabilidad Rayleigh. . . . .	84
4.12	Componente coherente y Distribución de Amplitudes. . . . .	85
4.13	Distribución de Rice . . . . .	86
4.14	Distribución K . . . . .	89
4.15	Distribución K-homodina . . . . .	90
4.16	Distribuciones Alfa-Estables . . . . .	92
4.17	Ecografía vista apical de 4 cámaras . . . . .	94
4.18	Distribución de amplitudes típica en la cámara cardíaca . . . . .	95
4.19	Distribución de amplitudes típica en el miocardio . . . . .	96
4.20	Distribución del parámetro alfa en cámara . . . . .	97
4.21	Distribución del parámetro alfa en miocardio . . . . .	98
5.1	Segmentación por contornos deformables . . . . .	102
5.2	Imagen simulada con ruido speckle de distribución Rayleigh. . . . .	104
5.3	Segmentación por contornos deformables con información estadística a priori . . . . .	105
5.4	Evolución de las distribuciones en contornos deformables por distribuciones a priori . . . . .	106
5.5	Proyecciones volumétricas. . . . .	107
6.1	Cuadros originales en formato DICOM . . . . .	112
6.2	Delimitación aproximada de bordes y regiones de interés (ROIs) . . . . .	113
6.3	Ejemplo típico de Segmentación con HG0 . . . . .	114
6.4	Variabilidad de la fracción de eyección . . . . .	115
6.5	Análisis de concordancia (test de Bland & Altman) . . . . .	117

# Summary

## Introduction

The left ventricle function evaluation is one of the most important variables for clinical decisions with prognostic implications in cardiovascular pathology. Different indexes have been used for its measurement, and different imaging techniques have been used for the left systolic ventricular function measurement; but the most used and assessed index is called the Ejection Fraction (EF).

EF is an index to quantify the left ventricle as an ejector pump, from whose evaluation derives therapeutic behaviors and prognostic elements. Therefore, it is of great clinical transcendence that its evaluation seek:

- Accuracy: The closer it can get to the real value and/or match the reference standard.
- Precision: The interval where its value is, should be the smallest possible.
- Minimal Uncertainty: Reducing the subjective and/or random sources of uncertainty i.e. minimizing the relevant subjective intervention of the observer, and/or reducing to the maximum the intra- and inter- observer variability.

One of the most used imaging techniques for EF evaluation is the 2D Echocardiography, while the EF quantification using cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) as its measurement standard is the technique used when a more precise and exact evaluation is required.

Even though cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) it's a superior technique in terms of its reproducibility, accuracy, and uncertainty, it carries some limitations for its application:

- A very specific and expensive infrastructure is needed; that is, it is not easy and quick to apply.
- It cannot be performed in some patients due to they particular clinical condition:
  - They have a contraindication: patients with claustrophobia or patients with pacemakers, and/or ferromagnetic elements.

- They have some limitation: patients that can not maintain adequate apnea or with reduced mobility.

These limitations of the CRMN allow patients to be referred to the echocardiography laboratory for the purpose of quantifying EF, since this technique offers great advantages:

- It is not invasive.
- Is fast, and it is easy to perform.
- It does not use ionizing radiations.
- It is inexpensive.
- It is available with relative ease at the patient's bedside.

However, the assessment of EF by 2D echocardiography still has limitations based on three primary factors:

- They depend on geometric approximations.
- The endocardial tracings are not precise, and they are subject to intra- and inter-observer variables.
- The orthographic views are not precise.

Most of these limitations of 2D echocardiography, although they are being alleviated with 3D echocardiography, have their origin in the speckle noise.

Speckle noise originates from ultrasonic pulses scattered by anatomical micro-structures randomly arranged in the sound-proofed volume, and consequently also has a random behavior but with a multiplicative and non-Gaussian nature. These characteristics of speckle noise until recently had not been able to be statistically modeled adequately, severely conditioning the efficiency of filtering algorithms that depend on a suitable mathematical model of noise; therefore, such characteristics of speckle noise not only degrade contrast and image quality, but also limit the efficiency of segmentation algorithms and therefore also limit the correct interpretation of echocardiographic images.

The previous scenario gets worse when one considers the complex processing that undergoes the signal detected in the transducer. The image displayed in a gray levels screen is the result of diverse processes which include a logarithmic compression due to the great dynamic range of the received amplitudes. With this processing, the statistical modeling of the speckle noise present in the detected image, is a computationally expensive and approximate task performed in modules developed by each manufacturer. Since it is usually done on the uncompressed image that is not accessible in the

clinical practice.

In the specialized scientific literature, different statistical distributions have been proposed, described and used to model speckle noise to optimize their filtering, thus improving the contrast and quality of the images before subjecting them to logarithmic compression.

Recent advances in the statistical modeling of speckle noise in images with logarithmic compression have contributed a new method of analysis that allows to characterize speckle noise directly on logarithmically compressed images: the HG0 distribution. Therefore, only up to the deduction of the distribution HG0 that includes as a particular case the different distributions proposed so far when they are compressed logarithmically, it has been possible to include within the statistical model the dependent parameters of the logarithmic compressor.

The importance of the latter property of the HG0 distribution can be appreciated by noting that, although logarithmically compressed two-dimensional echocardiographic images (B-scan images) are a standard in current ultrasound equipment; the parameters of the logarithmic amplifier are not supplied by the manufacturers. Therefore, they are not known as they are not relevant in clinical practice. Because the new Speckle noise statistical model in logarithmic compression images includes the parameters of the logarithmic amplifier, it is possible to process the images from another standard present in medical equipment for more than twenty years, i.e. the DICOM standard (Digital Imaging and Communications in Medicine) in order to make independent the analysis of the images of the proprietary formats, as it does not happen today.

Additionally, the HG0 distribution includes an alpha stability parameter that is inversely proportional to the effective density of scattering centers; and it turns out to be a robust speckle classifier coming from the two regions of interest for the segmentation in echocardiography: the myocardium and the cardiac chamber.

This last parameter opens the possibility of using the HG0 distribution not only to characterize or filter the speckle noise present in the echocardiographic images but to use the speckle noise to segment the images in a robust and optimal way.

This thesis is oriented mainly to clinically verify this last prediction, through a study that allows to evaluate, compare and validate clinically a new approach for the echocardiographic segmentation leading to the evaluation of FE.

## Objectives

- To review the existing methods to evaluate the ejection fraction, identifying its advantages and disadvantages in relation to echocardiography.
- To study the proposed statistical models for speckle noise in ultrasonic images.
- To Apply the statistical properties of speckle noise for the segmentation of echocardiographic images.
- To propose a new method for the evaluation of ejection fraction based on the statistical properties of speckle noise.
- To Develop a new methodological approach for the evaluation of EF based on the statistical characterization of Speckle noise from two-dimensional images compressed logarithmically in DICOM format.
- To Design and implement a clinical study that validates the new methodology.

## Results

- A new echocardiographic segmentation technique is applied for the first time using the statistical properties of speckle noise in logarithmic compression images using the recently deduced HG0 distribution to determine EF.
- The new segmentation method allows a clear differentiation of the ventricular cavity and myocardial walls by drastically reducing intra and interobserver variability in the assessment of EF by 2D echocardiography using the deformable contours by Kullback - Leibler statistical distance.
- The new approach ignores geometric approximations by using volumetric projections to evaluate the ESV/EDV ratio.
- The new approach is used directly in images of the DICOM standard.
- A clinical study was carried out to compare the new method of segmentation of the proposed echocardiographic image, comparing it with the values quantified by CMR. 27 patients were included to perform a retrospective analysis of the EF in a group consisting of: 17 men, and 10 women. With a mean age 56,74 years, which included different cardiovascular diagnostics: Coronary heart disease, valvular heart disease, congenic abnormalities, and cardiomyopathies.
- The EF measurement was of  $41,74 \pm 16,44\%$  according to the CRM, and of  $41,74 \pm 15,48\%$  according to the segmentation with HG0 distribution method. The coefficient of the Pearson correlation (r) was of 0,97 with a determination coefficient of 0,94, with which we have a very good correlation between the values obtained

by CMR and the new HG0 distribution proposed method for the quantification of the FE. A concordance analysis, the Bland-Altman test, was performed which reveals that THERE ARE NO differences between the techniques, nor systematic biases.

- With this initial validation, and due to the obtained results in which the operator subjectivity is eliminated from the endocardium delimitation, or the point placement for its delimitation so the system performs the calculations, opens a door for an analysis of the ventricular function free of subjective appreciations, and free of geometric assumptions using a universal standard like DICOM, independently of the manufacturer and susceptible to use in typical clinical environments in which the logarithmic amplifier parameters are not available.
- Exploration and clinical applicability fields are opened to apply comparable technique in accuracy and precision with the current gold standard i.e. The CMR; Including the use of FE variability and real-time (on line) analysis.
- The uncertainty present in the assessment of EF through CMR, the reference standard, is systematically studied.



## Conclusions

- A new method of evaluating the ejection fraction, which for the first time uses the properties of speckle noise, has been proposed and clinically validated, instead of improving the contrast by suppressing it as it has been done traditionally.
- The new approach allows segmentation of the cardiac cavities using the new probability distribution HG0, in images with logarithmic compression in DICOM format since the statistical properties modeled by this distribution, allow a robust differentiation of the ventricular cavity, the walls of the myocardium and the endocardium.
- The results of the clinical study allow us to affirm that the quantification of EF using the statistical properties of the speckle i.e. The HGO distribution for the ventricular segmentation of the images obtained by 2D echocardiography has good agreement with the measurements performed by CMR.
- The results obtained allow us to affirm that the new approach for the quantification of EF using the HG0 distribution in the ventricular segmentation of the images obtained by 2D echocardiography with logarithmic compression is a promising technique with future clinical applications.
- A promising field of study is opened around the uncertainty inevitably present in any measurement, and its implications in clinical practice, therapeutic behaviors, and diagnostic and prognostic reliability.

## Thesis outline

- Chapter 1: Introduction.  
Review of previous and/or related works, state of the art.
- Chapter 2: The ejection fraction: review and evaluation methods.  
The different methods used for the evaluation of the ejection fraction.
- Chapter 3: Acquisition and Segmentation of the Image in Echocardiography.  
Acquisition and Treatment of echocardiographic images: generation and detection of ultrasonic pulses; filtering; logarithmic compression and segmentation methods. .
- Chapter 4: Statistical characterization of speckle noise.  
Formation of speckle noise, distribution functions and associated probability densities.
- Chapter 5: A novel approach for ejection fraction evaluation.  
Segmentation and characterization of the cardiac chamber using the statistical properties of speckle noise.
- Chapter 6: Clinical validation study.  
Clinical study designed and developed for the validation of the proposed new approach and method.
- Chapter 7: Conclusions and future work.  
Conclusions and general guidelines for the developed work extension.



# Resumen

## Introducción

La evaluación de la función ventricular izquierda es una de las variables más importantes para la toma de decisiones clínicas con implicaciones pronósticas en patología cardiovascular. Se han usado diferentes índices para su medición y diversas técnicas de imagen para la cuantificación de la función sistólica ventricular; pero el índice más ampliamente usado y evaluado es la denominada **Fracción de Eyección (FE)**.

La FE es una medida del funcionamiento del ventrículo izquierdo como bomba eyectora de cuya evaluación derivan conductas terapéuticas y elementos pronósticos, por lo que resulta de gran trascendencia clínica que en su evaluación se procure:

- Exactitud: lo más cercana posible a su valor real y/o guardar concordancia con el estándar de referencia.
- Precisión: el intervalo donde se encuentra su medición sea el mínimo posible.
- Mínima incertidumbre: reduciendo las fuentes de incertidumbre subjetivas y/o aleatorias i.e. minimizando la intervención subjetiva relevante del observador y/o reduciendo al máximo la variabilidad intra e inter-observador.

De las técnicas de imagen más utilizadas en la actualidad para evaluar la FE destaca especialmente la ecocardiografía 2D; mientras que la cuantificación de la FE usando la **Resonancia Magnética Nuclear Cardíaca (CRMN)** es el estándar de referencia para su medición ya que es la técnica a usar cuando se requiere una valoración más precisa y exacta.

Aunque la resonancia magnética cardíaca (CRMN) es superior en cuanto a criterios de reproducibilidad, exactitud e incertidumbre, es una técnica que tiene algunas limitaciones para su aplicación:

- Requiere de una infraestructura específica por lo que además de costosa no es aplicable en la cabecera del paciente; es decir, no es de fácil y rápida aplicación.
- No se puede realizar en todos los pacientes debido a alguna condición clínica específica:
  - Pacientes con alguna contraindicación: con claustrofobia o portadores de marcapasos y/o elementos ferromagnéticos.

- Pacientes con alguna limitación: no pueden mantener una apnea adecuada o con movilidad reducida.

Estas limitaciones de la CRMN propician que los pacientes sean remitidos al laboratorio de ecocardiografía con el propósito de cuantificar la FE, puesto que esta técnica ofrece grandes ventajas:

- No es invasiva.
- Es rápida y de fácil realización.
- No usa radiaciones ionizantes.
- Es de bajo coste.
- Está disponible con relativa facilidad en la cabecera del paciente.

No obstante, la valoración de la FE por la ecocardiografía 2D tiene limitaciones en función a tres factores primordiales:

- Depende de aproximaciones geométricas.
- Los trazados endocárdicos no son precisos y están sujetos a variabilidad intra e inter observador.
- No es posible obtener vistas ortogonales precisas.

La mayoría de estas limitaciones de la ecocardiografía 2D, aunque se están paliando en parte con la ecocardiografía 3D de alta resolución, tienen un origen común: el ruido speckle.

El ruido speckle se origina por la dispersión de los pulsos de ultrasonido en las micro-estructuras anatómicas dispuestas de manera aleatoria en el volumen insonorizado. En consecuencia, también tiene un comportamiento aleatorio, pero de carácter multiplicativo y no gaussiano, en contraste con las asunciones usuales de aditividad y normalidad para el ruido en procesos estocásticos. Estas características del ruido speckle hasta hace poco tiempo no habían podido ser modeladas estadísticamente de manera adecuada condicionando severamente la eficacia de los algoritmos de filtrado que dependen de un modelo estadístico adecuado del ruido para su óptima eficiencia; por tanto, tales características del ruido speckle no sólo degradan el contraste y la calidad de la imagen, sino que también limitan la eficiencia de los algoritmos de segmentación y por tanto también limitan la correcta interpretación de las imágenes ecocardiográficas.

El anterior escenario empeora cuando se tiene en cuenta el complejo procesamiento que sufre la señal detectada en el transductor. La imagen visualizada en una pantalla

de niveles de gris es el resultado de un procesamiento que incluye la compresión logarítmica debido al extenso rango dinámico de las amplitudes detectadas. Con este procesado, el modelamiento estadístico del ruido speckle presente en la imagen detectada es una tarea computacionalmente demasiado costosa y aproximada si quiere realizarse sobre la imagen comprimida; razón por la cual el procesamiento del ruido speckle se realiza internamente en los módulos desarrollados por cada fabricante, ya que se hace habitualmente sobre la imagen sin comprimir a la cual no se tiene acceso en los entornos clínicos.

En la literatura científica especializada se han propuesto, descrito y utilizado diferentes distribuciones estadísticas para modelar el ruido speckle con el fin de optimizar su filtrado mejorando así el contraste y la calidad de las imágenes antes de someterlas al proceso de compresión logarítmica. En Destremes et al., 2016 se hace una excelente revisión de estas distribuciones.

Recientes adelantos en el modelado estadístico del ruido speckle en imágenes con compresión logarítmica han aportado una nueva distribución estadística que permite caracterizar el ruido speckle directamente en las imágenes comprimidas logarítmicamente: la distribución HG0. Por tanto, sólo hasta la deducción de la distribución HG0 que incluye como casos particulares a las diferentes distribuciones propuestas hasta ahora cuando se comprimen logarítmicamente, se ha podido incluir dentro del modelo estadístico a los parámetros dependientes del compresor logarítmico.

La importancia de esta última propiedad de la distribución HG0 se aprecia al notar que aunque las imágenes ecocardiográficas bidimensionales (B-scan images) comprimidas logarítmicamente son un estándar en los equipos de ultrasonografía actuales; los parámetros del amplificador logarítmico no son suministrados por los fabricantes y por tanto no son conocidos ya que no son relevantes en la práctica clínica. Debido a que el nuevo modelo estadístico del ruido Speckle en imágenes con compresión logarítmica incluye los parámetros del amplificador logarítmico, es posible procesar la imágenes a partir de otro estándar presente en los equipos médicos desde hace más de veinte años, i.e. el estándar **Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM)** a fin de independizar el análisis de las imágenes de los formatos propietarios, como ocurre en la actualidad.

Adicionalmente, la distribución HG0 incluye un parámetro de estabilidad alfa que es inversamente proporcional a la densidad efectiva de centros dispersores; y resulta ser un clasificador robusto del speckle proveniente de las dos regiones de interés para la segmentación en ecocardiografía: el miocardio y la cámara cardiaca.

Este último parámetro abre la posibilidad de utilizar la distribución HG0 no sólo

para caracterizar o filtrar el ruido speckle presente en las imágenes ecocardiográficas sino de usar el ruido speckle para segmentar de manera robusta y óptima dichas imágenes.

Esta tesis se orienta principalmente a verificar clínicamente esta última predicción, mediante un estudio que permita evaluar, comparar y validar clínicamente un nuevo enfoque para la segmentación ecocardiográfica conducente a la evaluación de la FE.

## Objetivos

- Revisar los métodos existentes para evaluar la fracción de eyección identificando sus ventajas y desventajas respecto a la ecocardiografía.
- Estudiar los modelos estadísticos propuestos para el ruido speckle en imágenes por ultrasonido.
- Aplicar las propiedades estadísticas de ruido speckle para la segmentación de imágenes ecocardiográficas.
- Proponer un nuevo método para la evaluación de la fracción de eyección basado en las propiedades estadísticas del ruido speckle.
- Desarrollar un nuevo enfoque metodológico para la evaluación de la FE basado en la caracterización estadística del ruido Speckle a partir de las imágenes bidimensionales comprimidas logarítmicamente en formato DICOM.
- Diseñar e implementar un estudio clínico que valide la nueva metodología.

## Resultados

- Se aplica por primera vez una nueva técnica de segmentación ecocardiográfica usando las propiedades estadísticas del ruido speckle en imágenes con compresión logarítmica usando la distribución HG0, recientemente deducida, para determinar la FE.
- El nuevo método de segmentación permite diferenciar claramente la cavidad ventricular y las paredes miocárdicas reduciendo drásticamente la variabilidad intra e inter observador en la evaluación de la FE por ecocardiografía 2D, mediante el uso de contornos deformables por distancia estadística de Kullback - Leibler.
- El nuevo enfoque prescinde de aproximaciones geométricas mediante el uso de proyecciones volumétricas para evaluar el cociente VFS/VFD.
- El nuevo enfoque se emplea directamente en imágenes del estándar DICOM.

- Se realizó un estudio clínico para comparar el nuevo método de segmentación de la imagen ecocardiográfica propuesto comparándolo con los valores cuantificados por la CRMN. Se incluyeron 27 pacientes para realizar un análisis retrospectivo de la FE, en un grupo formado por: 17 hombres y 10 mujeres; con una edad promedio de 56,74 años, que incluyen diversos diagnósticos cardiovasculares: enfermedad coronaria, enfermedad valvular, anomalías congénitas y miocardiopatías.
- La FE media fue de  $41,74 \pm 16,44\%$  según la RM, y de  $41,74 \pm 15,48\%$  por el método de segmentación con la distribución HG0 en ecocardiografías 2D. El coeficiente de correlación de Pearson (r) fue de 0,97 con un coeficiente de determinación de 0,94, con lo que se obtuvo una muy buena correlación entre los valores obtenidos por RNM y la cuantificación de la FE por este nuevo método propuesto. Se realiza un análisis de concordancia (test de Bland-Altman) el cual revela que NO HAY diferencias entre las técnicas ni tampoco sesgos sistemáticos.
- Con esta validación inicial, y por los resultados obtenidos, en la que se elimina totalmente la subjetividad del operador para la delimitación final del endocardio o la colocación final de los puntos para delimitar el endocardio con los cuales el sistema realiza los cálculos; se abre la puerta para un análisis de la función ventricular libre de apreciaciones subjetivas y libre de asunciones geométricas usando un estándar universal como es el estándar DICOM, independiente del fabricante y susceptible de utilizarse en entornos clínicos típicos en los que los parámetros del amplificador logarítmico no están disponibles.
- Se abren campos de exploración y de aplicación clínica de una técnica comparable en exactitud y precisión con el estándar de oro actual i.e. la CRMN; incluyendo el uso variabilidad de la FE y el análisis en tiempo real.
- Se estudia y valora sistemáticamente la incertidumbre presente en la valoración de la FE mediante CRMN, el estándar de referencia.



## Conclusiones

- Se ha propuesto y validado clínicamente un nuevo método de valoración de la fracción de eyección que por primera vez utiliza las propiedades del ruido speckle, en lugar de mejorar el contraste suprimiéndolo como se hace tradicionalmente.
- El nuevo enfoque permite realizar la segmentación de las cavidades cardíacas usando la nueva distribución de probabilidad HG0, en imágenes con compresión logarítmica en formato DICOM ya que las propiedades estadísticas modeladas por esta distribución permiten diferenciar de manera robusta la cavidad ventricular, las paredes del miocardio y el endocardio.
- Los resultados del estudio clínico permiten afirmar que la cuantificación de la FE usando las propiedades estadísticas del ruido speckle i.e. la distribución HGO, para la segmentación ventricular de las imágenes obtenidas por ecocardiografía 2D tiene buena concordancia con las medidas realizadas por CRMN.
- Los resultados obtenidos permiten afirmar que el nuevo enfoque para la cuantificación de la FE usando la distribución HG0 en la segmentación ventricular de las imágenes obtenidas por ecocardiografía 2D con compresión logarítmica es una técnica promisoría con futuras aplicaciones clínicas.
- Se abre un campo promisorio de estudio alrededor de la incertidumbre inevitablemente presente en cualquier medición, y sus implicaciones en la práctica clínica, las conductas terapéuticas y las fiabilidades diagnóstica y pronóstica.

## Estructura de esta tesis

- Capítulo 1: Introducción.  
Revisión de trabajos previos y/o relacionados, estado del arte.
- Capítulo 2: La fracción de eyección: reseña y métodos de evaluación.  
Se exponen los diferentes métodos utilizados para la evaluación de la fracción de eyección.
- Capítulo 3: Adquisición y Segmentación de la imagen en ecocardiografía.  
Adquisición y Tratamiento de las imágenes ecocardiográficas: generación y detección de pulsos ultrasónicos; filtrado; compresión logarítmica y métodos de segmentación.
- Capítulo 4: Caracterización estadística del ruido speckle.  
Formación del ruido speckle, funciones de distribución y densidad de probabilidad asociadas.
- Capítulo 5: Un nuevo enfoque para la evaluación de la fracción de eyección.  
Segmentación y caracterización de la cámara cardíaca usando las propiedades estadísticas del ruido speckle.
- Capítulo 6: Estudio clínico de validación.  
Estudio clínico diseñado y desarrollado para la validación del nuevo enfoque y método propuestos.
- Chapter 7: Conclusiones y trabajo futuro.  
Conclusiones y las líneas generales para la extensión del trabajo desarrollado.



# Capítulo 1

## Introducción

La evaluación de la función ventricular izquierda es una de las variables más importantes para la toma de decisiones clínicas con implicaciones pronósticas en patología cardiovascular. Esto se refleja, por ejemplo, en que la función ventricular es un punto de referencia para muchas conductas terapéuticas que pueden apreciarse en la guía de insuficiencia cardíaca aguda y crónica; la guía de manejo en valvulopatías y la guía en cardiotoxicidad; entre otras (Ponikowski et al., 2016, Nishimura et al., 2014, Zamorano et al., 2016a, Zamorano et al., 2016b, Fernández, 2015).

Se han usado diferentes índices para su medición y distintas técnicas de imagen para la cuantificación de la función sistólica ventricular, siendo la más ampliamente usada y divulgada la Fracción de Eyección (FE).

Se define la FE como el porcentaje respecto del **Volumen de Fin de Diástole (VFD)** que representa el **Volumen Latido (VL)**; definido éste último como la diferencia entre el VFD y **Volumen de Fin de Sístole (VFS)**; según la ecuación 1.1:

$$FE = 100 \cdot [VL/VFD]; \quad VL = VFD - VFS \quad (1.1)$$

Este cociente corresponde a la fracción porcentual de volumen sanguíneo que el corazón expulsa en cada contracción y su medición puede realizarse por diversas técnicas siendo en la actualidad la más utilizada la ecocardiografía 2D; mientras que la cuantificación de la FE usando la resonancia magnética nuclear cardíaca (CRMN) es el estándar de referencia para su medición ya que es la técnica a usar cuando se requiere una valoración más precisa y exacta.

Aunque la resonancia magnética cardíaca (CRMN) es superior en cuanto a criterios de reproducibilidad, exactitud e incertidumbre, es una técnica que tiene algunas limitaciones para su aplicación:

- Requiere de una infraestructura específica por lo que además de costosa no es aplicable en la cabecera del paciente; es decir, no es de fácil y rápida aplicación.
- No se puede realizar en todos los pacientes ya sea porque:
  - tienen alguna contraindicación: pacientes con claustrofobia o portadores de marcapasos y/o elementos ferromagnéticos.

- tienen alguna limitación: pacientes con limitaciones para mantener una apnea adecuada.

Estas limitaciones propician que la mayor parte de los pacientes sean remitidos inicialmente al laboratorio de ecocardiografía con el propósito de cuantificar la FE, puesto que esta técnica ofrece grandes ventajas:

- No es invasiva.
- Es rápida y de fácil realización.
- No usa radiaciones ionizantes.
- Es de bajo coste.
- Está disponible con relativa facilidad en la cabecera del paciente.

Resulta pertinente recordar que el pionero del uso de la ultrasonografía en cardiología, el Prof. Dr Wolf-Dieter Keidel, presentó en 1949 y publicó en 1950 su trabajo acerca de la sombra acústica del corazón y su correlación con el volumen y la función cardíaca. Este trabajo titulado "Un método para la medición de los cambios en el volumen del corazón humano"; fue la primera vez que se generó, usando ultrasonidos, información interpretable sobre el llenado y la fisiología cardíaca (Nixdorff, 2009).

El trabajo del Dr. Keidel estaba orientado sin embargo a la medición de la energía transmitida; de ahí que los pioneros de la ecocardiografía sean considerados los doctores Inge Edler y Carl Hellmuth Hertz por sus estudios, usando un reflectoscopio, del movimiento de la válvula mitral.(Orenstein, 2008, Woo, 2002).

A partir de estos trabajos pioneros, el uso de la ecocardiografía para la valoración de la función cardíaca evoluciona paralelamente con la tecnología asociada.

## 1.1 Parámetros en modo M

En los inicios de los años 60 lo usual para la medición de los volúmenes ventriculares, y por tanto para la valoración de la función ventricular, eran los métodos angiográficos como se describe en Dodge et al., 1960. Por tanto, su realización implicaba someter a los pacientes a un cateterismo cardíaco; no era de uso rutinario; era costoso y por tanto con disponibilidad limitada para realizarlo en forma seriada. Por otra parte, la cuantificación de los volúmenes ventriculares por radiología convencional no era posible.

Feigenbaum, 1972 propone que el ultrasonido es una técnica promisoría que puede ser clínicamente útil y que es no invasiva para la estimación cuantitativa de los volúmenes ventriculares.

De esta forma, con la incipiente tecnología en ultrasonografía todavía sin la aparición del modo 2D, el modo M fue el pionero en las técnicas de ultrasonido para la valoración de la función ventricular. Su principal ventaja es que posee una gran resolución temporal, lo que permite evaluar los movimientos de las paredes ventriculares solamente a lo largo del haz ultrasónico, i.e. en una dimensión. En la actualidad esta técnica "madre" queda restringida a realizar y registrar algunos parámetros que pueden dar una información muy general y aproximada sobre la función ventricular; pero no es un método recomendado para evaluar dicha función. Esta recomendación se fundamenta en que lo analizado y observado es sólo sobre una zona específica a lo largo de la línea de exploración y no de la función ventricular global.

No obstante, el modo M tiene algunas ventajas en lo relativo a su escasa variabilidad, que se refleja en una buena reproducibilidad inter e intraobservador y que se puede utilizar en una gran número de pacientes; obviamente, siempre que no tengan alteraciones segmentarias de la contractilidad puesto que esa es su principal limitación. Lo mismo ocurre cuando se presentan alteraciones de la motilidad del septum interventricular como es el caso ante la existencia de trastornos de la conducción de la rama izquierda; en pacientes con sobrecargas de presión o de volumen del ventrículo derecho o ante la existencia de estimulación por marcapasos.

El primer índice indirecto en el modo M que se propuso, es la estimación de la distancia de la válvula anterior mitral al septum interventricular en diástole, conocido como Distancia **Distancia E-Septum (E-SIV)**. Esta distancia no debe ser mayor a 5 mm, pero está estrechamente ligada al diagnóstico de algunas alteraciones:

- En casos de disfunción ventricular, se explica por la dilatación del ventrículo izquierdo
- Cuando no hay restricciones en la apertura de la válvula mitral, un bajo flujo tras-valvular determina que la apertura valvular no sea completa y por tanto esta distancia también aumenta.

En Ahmadpour et al., 1983, se estudia la correlación existente entre el aumento de esta distancia, >7 mm, y la fracción de eyección <50%. El aumento de esta distancia incluso es efectivo para estimar la función ventricular en presencia de bloqueo de rama izquierda; en el movimiento paradójico del septum y anormalidades segmentarias de la pared septal, posterior y anterior. Debe tenerse en consideración que la válvula mitral no presente ningún tipo de restricción en su movimiento como ocurre en los casos de estenosis mitral, insuficiencia aórtica o movimiento anormal de la válvula como el observado en casos de miocardiopatía hipertrófica asimétrica septal obstructiva.

El segundo índice se usa con la ayuda del modo 2D, de manera que al orientar haz ultrasónico sobre el anillo mitral, se evalúa el movimiento o desplazamiento sistólico del mismo. Este índice conocido como **Mitral Annular Plane Systolic Excursion (MAPSE)**

tiene muy buena correlación con una FE < 50% cuando su valor es < 8mm; se consideran valores normales los mayores a 8mm. La correlación realizada en pacientes y comparada con los datos obtenidos por medicina nuclear fue publicado por Pai et al., 1991 y Assmann, Slager, and Roelandt, 1991.

Otro índice en modo M es la denominada **Fracción de Acortamiento (FA)**. Expresa la fracción porcentual del acortamiento del ventrículo izquierdo en su eje menor en sístole con respecto a la diástole. Se define como el cociente porcentual entre la diferencia de los diámetros en diástole y sístole y el diámetro diastólico. Se consideran valores normales los superiores al 25%. También se debe tener en cuenta la limitación comentada previamente para las medidas lineales: no es fiable en pacientes con alteraciones segmentarias de la contractilidad ventricular. Actualmente este índice está prácticamente en desuso.

Finalmente, la FE calculada con modo M ha tenido varias propuestas para su cálculo: asumiendo que su morfología es esferoidal se elevan al cubo los diámetros diastólicos y sistólicos. Este resultado en centímetros cúbicos ( $cm^3$ ), es conocido como la Fórmula Cúbica. En ventrículos ya dilatados donde su morfología se aleja de su aspecto esferoidal el método no debe emplearse para calcular la FE.

El método propuesto por Quiñones et al., 1981, intenta simplificar la cuantificación de la FE utilizando la medición de los diámetros para calcular su fracción porcentual de acortamiento; y lo combina con la fracción cualitativa de acortamiento longitudinal. Con este propósito, asigna modificaciones porcentuales adicionales al acortamiento fraccional:

- Si la contractilidad del ápex es normal se aumenta un 15%.
- En casos de hipoquinesia se aumenta un 5%.
- 0% si es aquinético.
- Se resta un -5% si está disquinético.

Las estimaciones en modo M ya no son recomendadas para ser utilizadas en la práctica clínica.

## 1.2 Evaluación por Ecocardiografía 2D

Gracias al "boom" de la ecografía 2D de comienzos de los 80 (Orenstein, 2008, Woo, 2002), pronto se reflejó a finales de la misma década en ecocardiografía con limitaciones en la resolución temporal. Por tanto, a diferencia del Modo M que tiene una excelente resolución temporal y una pobre resolución espacial, la ecocardiografía 2D tiene una mejor resolución espacial por lo que se puede hacer la evaluación de los volúmenes

ventriculares y de esta forma calcular la FE en forma cualitativa o cuantitativa usando diferentes métodos. Los métodos empleados con la técnica 2D son más precisos ya que una adecuada visualización permite la realización de cortes tomográficos con una correcta orientación espacial, permitiendo reducir los errores de angulación que conlleva a una inadecuada medición de los diámetros y de los volúmenes ventriculares.

La evaluación global de la función ventricular izquierda se realiza comúnmente de forma subjetiva aproximada. Esta “valoración visual” cualitativa cuando es realizada por un operador experimentado tiene buena correlación con la valoración realizada por el mejor de los modelos que esta actualmente recomendado: el Método modificado de Simpson (García Fernández, 2004, McGowan and Cleland, 2003). Este método de apreciación visual lamentablemente presenta una gran variabilidad inter e intraobservador. La Sociedad Europea de Cardiología propone una calificación cualitativa de la función ventricular en normal, hiperdinámica o deprimida. Cuando se encuentra que la función ventricular esta deprimida se caracterizará como leve, moderada o severa, pero aclaran que NO es recomendable como una referencia metodológica en la práctica clínica. (Galiuto, 2011)

Índices como la fracción de acortamiento, velocidad de acortamiento circunferencial (1972) y cambios de área fraccional se han utilizado con cierta correlación con la Fracción de Eyección que es el método cuantitativo más usado en las actividades clínicas diarias.

Por otra parte se han descrito diversos métodos para medir la función ventricular y calcular la fracción de eyección, muchos de los cuales tienen como fundamento aproximaciones geométricas de la cavidad ventricular. Usando tales aproximaciones geométricas y a partir de ciertas mediciones con una adecuada definición de los bordes endocárdicos se realizan los cálculos correspondientes con los programas de cómputo incluidos en los equipos de ecocardiografía. Las diferentes sociedades científicas relacionadas con la imagen cardiaca actualmente recomiendan la utilización del método biplano de discos ( la regla de Simpson modificada) (Galiuto, 2011, Lang et al., 2015b, Lang et al., 2015a, Zamorano et al., 2016b). Este método consiste en obtener discos de grosor conocido desde la base al ápex y sabiendo el volumen de cada disco, la sumatoria de ellos es el volumen del ventrículo izquierdo. Tales valores se obtienen tanto en la diástole como en la sístole y de allí calcular la fracción de eyección. También se recomienda que la cuantificación de la fracción de eyección sea parte integral de una evaluación global de la función ventricular izquierda, ya que se encuentran casos con grandes disfunciones regionales como es la presencia de aneurismas que tienen una fracción de eyección del ventrículo izquierdo dentro de rangos normales. (Moreiras, 2011)



### 1.3 Evaluación por Ecocardiografía 3D

La ecocardiografía 3D ha mejorado la exactitud en la evaluación de los volúmenes, detección de anomalías de la contractilidad, ventajas para obtener una fracción de eyección que ha sido comparado con la medicina nuclear y con la resonancia magnética cardíaca en diferentes publicaciones. La cuantificación de los volúmenes y de la función ventricular por la técnica de 3D se evaluó no solo su exactitud y reproducibilidad sino que además demostró diferenciar pequeños cambios volumétricos no identificados por el método 2D como se estableció en diferentes estudios (Corsi, 2005, Jenkins et al., 2007). No obstante se encuentra cierta sub-estimación de los volúmenes con la técnicas 3D comparada con la resonancia magnética. Los nuevos algoritmos de software parecen ser factibles de realizar incluso en pacientes con fibrilación auricular, lo que potencialmente pueden ahorrar más tiempo y ser susceptibles de tener aplicación en la práctica clínica diaria. (Otani et al., 2016, Tsang et al., 2016, Saloux et al., 2014)

Finalmente es útil hacer un comentario con respecto a la nueva técnica de evaluación de la función ventricular derivadas del speckle tracking (literalmente seguimiento de machas). Se fundamenta en que las imágenes obtenidas con niveles de grises, se identifican como pequeños gránulos los cuales se desplazan durante la actividad miocárdica. Ese movimiento o desplazamiento puede compararse con el movimiento del miocardio adyacente. Además, es posible realizar su seguimiento durante todo el ciclo cardíaco Cianciulli, 2012, Leitman et al., 2007. La deformación ventricular durante la contracción se realiza en forma longitudinal, circunferencial y radial. Las primeras dos son negativas y la última es positiva. Se puede deducir que esta evaluación de la función ventricular permite calcular la deformación de las fibras miocárdicas (cuanto cambia su longitud) en el sentido longitudinal y circunferencial; además de identificar su incremento en sentido radial. Si bien esta técnica no valora en forma directa la FE sus valores de deformación sistólica pico han demostrado una buena correlación con la FE medida por CRMN. Amundsen et al., 2006

### 1.4 Limitaciones de la Ecocardiografía 2D

No obstante la mejora en la detección endocárdica con imágenes en la que se emplean los armónicos o la opacificación de la cavidad ventricular izquierda con el uso de contraste ultrasónico; la precisión de las mediciones de la Fracción de Eyección por ecocardiografía 2D continúa sujeta a diversas variaciones para la localización, segmentación y evaluación de la imagen:

- Pobre contraste debido al ruido speckle.
- Asumir supuestos geométricos que son susceptibles de no ser válidos bajo diferentes condiciones patológicas como son las miocardiopatías, la cardiopatía

isquémica, la existencia de zonas disquinéticas y las cardiopatías congénitas, muchas de las cuales están asociadas a anomalías regionales del movimiento de la pared. (Chandra, Skali, and Blankstein, 2010).

- Variabilidad intra e inter observador inherentes al trazado de los límites del endocardio.
- Variabilidad asociada a la angulación del transductor que es dependiente del operador.
- Desplazamiento y/o movilidad de los planos durante la adquisición.
- Limitaciones para obtener de forma consistente una verdadera vista ortogonal de 4 ó 2 cámaras.
- Presencia de artefactos en el ápex del ventrículo izquierdo que contribuye a una mayor variabilidad en la prueba.

Esta tesis pretende subsanar en parte estas limitaciones de la ecocardiografía 2D usando un nuevo enfoque que utiliza métodos y modelos estadísticos para la valoración de la fracción de eyección.

## 1.5 Conclusiones

Las técnicas ecocardiográficas disponibles a la fecha para la evaluación de la FE han sido el resultado del desarrollo y evolución de diferentes modalidades y si bien son más exactas y precisas, tienen aún limitaciones en función a que tres factores primordiales:

- Dependen de aproximaciones geométricas.
- los trazados endocárdicos no son precisos y sujetos a variabilidad intra e inter observador.
- las vistas ortogonales no son precisas.



## Capítulo 2

# La Fracción de Eyección: Reseña y Métodos de Evaluación

### 2.1 Introducción

La evaluación de la función ventricular es uno de los aspectos más importantes a considerar en las diferentes técnicas de imagen cardíaca debido a que es un parámetro de gran relevancia en la práctica clínica cardiológica. De hecho, la fracción de eyección (FE) es el parámetro más utilizado para reflejar el estado funcional del ventrículo izquierdo puesto que representa una visión indirecta de la función contráctil del corazón y de su capacidad de vaciamiento en cada latido. Es decir, la FE es una medida del funcionamiento del ventrículo izquierdo como bomba eyectora de cuya evaluación derivan conductas terapéuticas y elementos pronósticos, por lo que resulta de gran trascendencia clínica que en su evaluación se procure:

- Exactitud: lo más cercana posible a su valor real, i.e sin aproximaciones geométricas.
- Precisión: el intervalo donde se encuentra su valor real sea el mínimo posible.
- Mínima incertidumbre: reduciendo las fuentes de incertidumbre subjetivas y/o aleatorias i.e. minimizando la intervención subjetiva relevante del observador y/o reduciendo al máxima la variabilidad intra e inter-observador.

Se entiende por FE al porcentaje respecto del volumen de fin de diástole (VFD) que representa el volumen latido (VL); definido como la diferencia entre el VFD y el volumen de fin de sístole (VFS); según la ecuación 2.1:

$$FE = 100 \cdot [VL/VFD]; \quad VL = VFD - VFS \quad (2.1)$$

Este cociente corresponde a la fracción porcentual de volumen sanguíneo que el corazón expulsa en cada contracción. La ecuación 2.1 permite apreciar la importancia de medir los volúmenes ventriculares para la estimación de la FE.

## 2.2 Algunos Conceptos Relevantes

Debido a su especial relevancia, en este trabajo se hará referencia frecuente a algunos conceptos que es importante definir para clarificar su significado.

### 2.2.1 El Método Área – Longitud

Para hacer medidas y cuantificaciones de la función ventricular, la cavidad del ventrículo izquierdo se ha aproximado con diversas formas geométricas:

- Cónica
- Cónica truncada
- Balística
- Elipsoide

Probablemente la más utilizada de estas aproximaciones sea la del **Elipsoide Prolato**, como se muestra en la Figura 2.1. En un elipsoide prolato el eje polar de la elipse es mayor que el eje ecuatorial y su volumen se calcula de acuerdo con la siguiente ecuación:

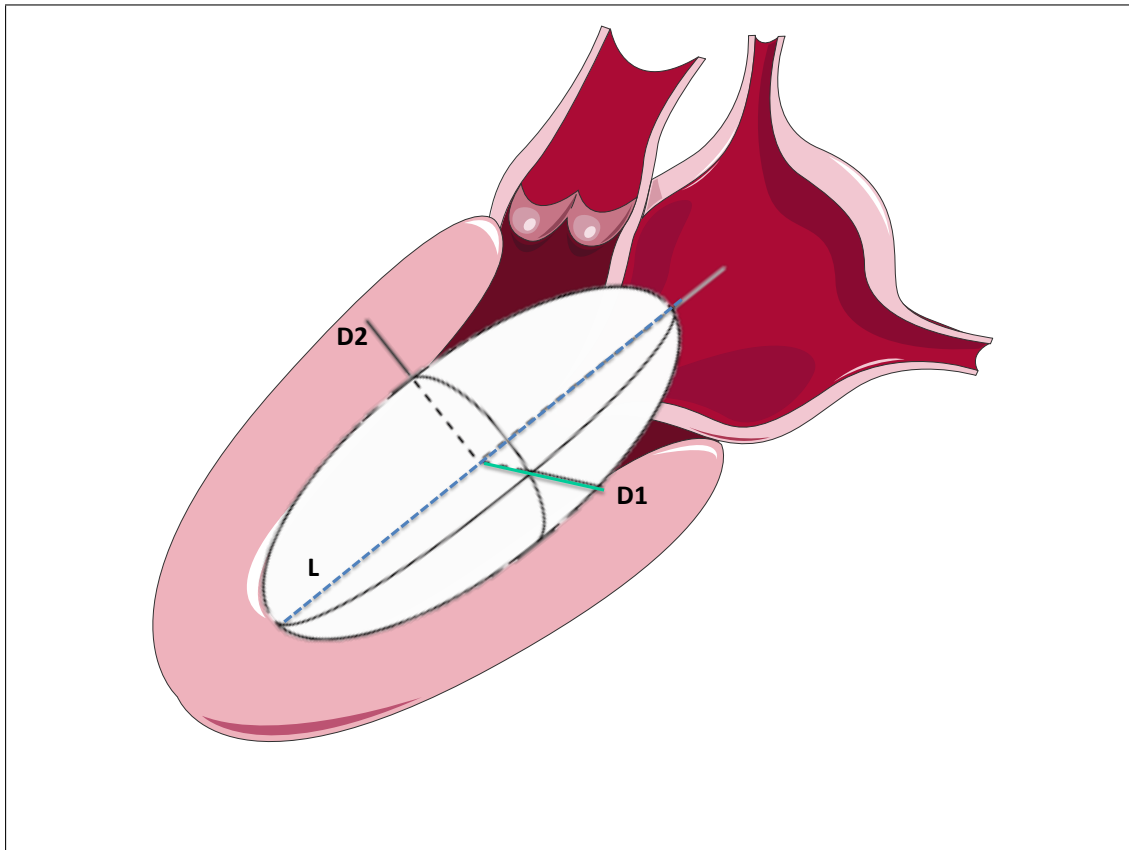
$$V = 4/3 \cdot \pi \cdot L \cdot D1 \cdot D2 \quad (2.2)$$

En donde L es el eje mayor del elipsoide; y D1, D2 los ejes menores.

El eje mayor del corazón se toma en vistas de cuatro y dos cámaras desde el ápex y sus ejes cortos a nivel de los músculos papilares en las mismas vistas. Este método es el biplanar porque se obtienen imágenes de desde el plano apical de cuatro y dos cámaras. Su variante monoplanar se obtiene empleando solamente el plano apical de cuatro cámaras.

### 2.2.2 Método y Regla de Simpson

En algunas circunstancias de la práctica clínica los diferentes segmentos de las paredes ventriculares no se contraen adecuadamente, por lo que la morfología elipsoide se pierde y esta aproximación ya no es válida. Para obviar este inconveniente, se opta por dividir la cavidad ventricular en discos de espesor y radio conocidos; la suma de estos volúmenes es un mejor estimado del volumen de la cavidad, procedimiento que se conoce como el método de Simpson. Considerando que los extremos de cada disco no son rectos por lo que se puede incrementar el error en el cálculo en la FE, el método utiliza la regla de Simpson para el cálculo de los espesores de cada disco con morfología curva usando una aproximación parabólica como se ilustra en la figura 2.2 y no con una aproximación recta como es con frecuencia referido erróneamente. En la figura 2.3 se muestra la regla de Simpson aplicada al cálculo del volumen en el VI. Aunque los



**FIGURA 2.1:** El método área –longitud asume que la morfología del Ventrículo izquierdo se aproxima por un elipsoide prolato. Una vez que se determinan la longitud de sus ejes se calculan los volúmenes VFD y VFS con la ecuación 2.2 y finalmente se evalúa la FE a partir de la ecuación 2.1.

cálculos matemáticos involucrados se realizan internamente en los equipos, es importante a efectos de comparar las precisiones entre los diferentes métodos tener claridad acerca de las aproximaciones y los conceptos involucrados.

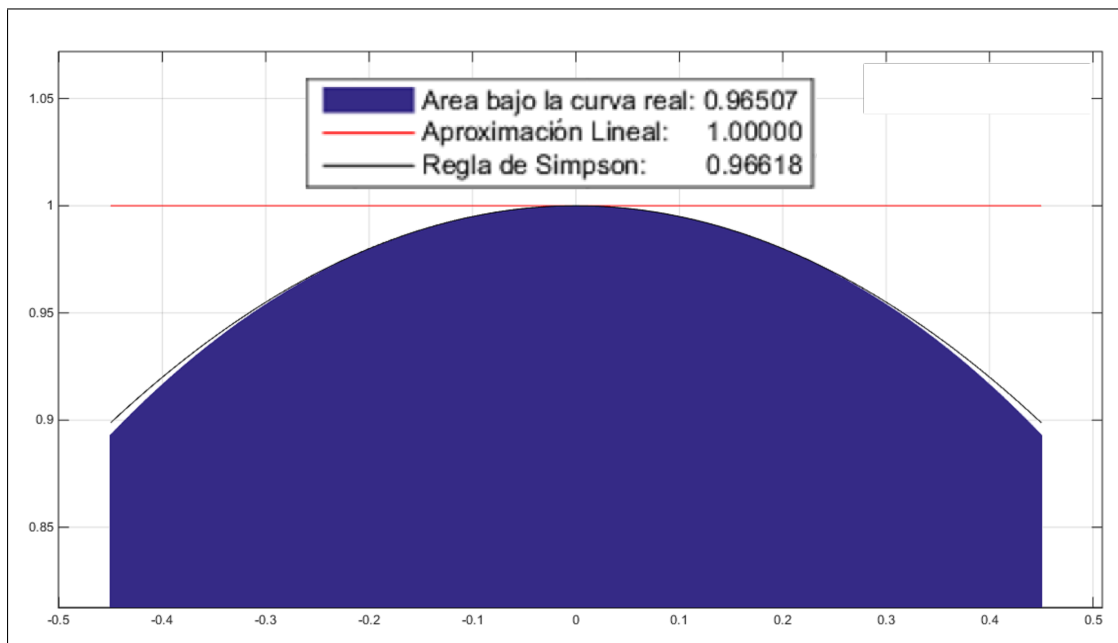
### 2.2.3 Resolución temporal y Resolución espacial

La resolución hace referencia al nivel de detalle que puede proporcionar un sistema. En consecuencia, se define la resolución temporal como la capacidad de un sistema para distinguir como diferentes dos sucesos separados en el tiempo. Por otro lado, la resolución espacial es la capacidad de un sistema para distinguir dos objetos separados espacialmente. Por ejemplo, un eco-cardiógrafo típico de 25 cuadros por segundo y una imagen de  $512 \times 512$  pixeles para un área de  $100 \text{ cm}^2$ , tendrá una resolución temporal de:

$$[1/25] \cdot 2 = 80 \text{ ms} \quad (2.3)$$

Mientras que su resolución espacial será:

$$100/512 \cdot 2 = 0.4 \text{ mm} \quad (2.4)$$



**FIGURA 2.2:** La regla de Simpson es una aproximación para el área bajo una curva real (en azul) mediante una aproximación parabólica (en negro). Comparada con una aproximación lineal (en rojo) que resulta en un error cercano al 7%, si se tienen en cuenta los dos extremos del disco, la regla de Simpson introduce un error de sólo el 0.22%.

En otras palabras, dos eventos separados menos de 40 ms en el tiempo no pueden registrarse en cuadros diferentes; ni tampoco pueden diferenciarse dos objetos separados menos de un pixel.

## 2.3 Técnicas de imagen para evaluar la FE

Las técnicas de imagen utilizadas para la evaluación de la FE se pueden dividir en dos grandes grupos: invasivas y no invasivas; dentro de cada grupo conviene distinguirlas atendiendo al uso o no de radiaciones ionizantes, de acuerdo con la directiva del Council of European Union, 2013, para la protección contra los peligros derivados de la exposición a radiaciones ionizantes, cuyo numeral 1 del artículo 55 establece:

"...Las exposiciones médicas deberán mostrar un beneficio neto suficiente, teniendo en cuenta los posibles beneficios diagnósticos o terapéuticos que producen, incluidos los beneficios directos para la salud de una persona y los beneficios para la sociedad, frente al detrimento personal que pueda causar la exposición, considerando la eficacia, los beneficios y los riesgos de otras técnicas alternativas disponibles que tengan el mismo objetivo pero que no impliquen exposición a radiaciones ionizantes, o impliquen una exposición menor..."

En consecuencia, las técnicas utilizadas para la evaluación de la FE son, señalando en rojo las modalidades que usan radiaciones ionizantes, las siguientes:

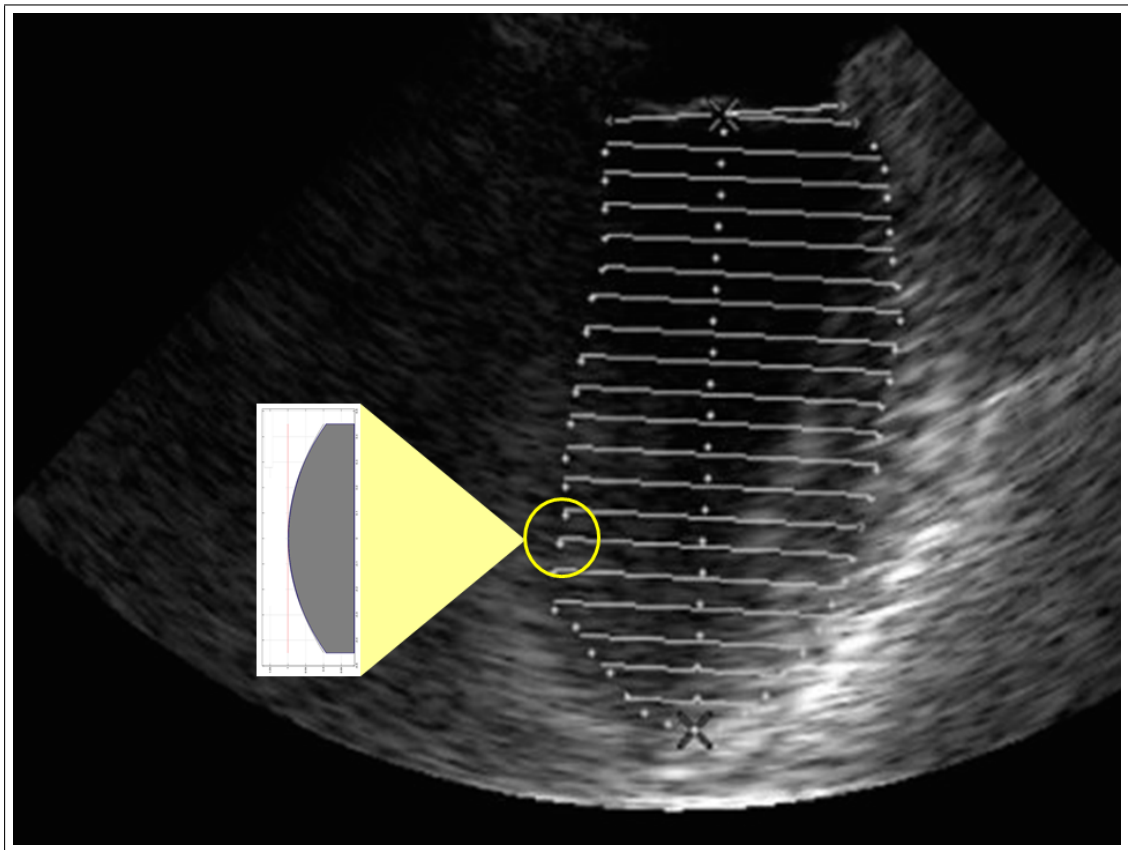


FIGURA 2.3: Método de Simpson: Se divide la cavidad en discos de espesor y radio conocidos; luego, se aplica la regla de Simpson, i.e. usando una aproximación parabólica, para la estimación del espesor de los discos en que se divide la cavidad ventricular

- Técnicas Invasivas
  - Cateterismo Cardíaco
- Técnicas no invasivas
  - Tomografía Axial Computarizada Multicorte (TCM)
  - Técnicas de Medicina Nuclear
    - \* Ventriculografía de primer paso
    - \* Ventriculografía de equilibrio
    - \* Técnica de Single Photon Emission Tomography (SPECT)
    - \* Técnica de Positron Emission Tomography (PET)
  - Resonancia Magnética Nuclear (RMN)
  - Ecocardiografía
    - \* Modo M
    - \* Ecografía 2D
      - Método de Simpson



- Método de Área - Longitud
- \* Ecografía 3D

## 2.4 Cateterismo Cardíaco

La técnica invasiva que por mucho tiempo se consideró el patrón de referencia fue el cateterismo cardíaco según se describe en Dodge et al., 1966, Cohn et al., 1974 y Vine et al., 1976. El método consiste en tomar proyecciones biplanares y mediante el método área-longitud 2.2.1 estimar los volúmenes de fin de sístole (VFS) y fin de diástole (VFD). En la figura 2.4, se muestran la proyección oblicua anterior derecha a 30° (que junto con la proyección oblicua anterior izquierda a 60°, son las mas comúnmente utilizadas) y la aproximación con el elipsoide prolato. Esta técnica presenta las siguientes desventajas:

- Necesita de la infraestructura compleja de un laboratorio de hemodinamia.
- Es un procedimiento invasivo para el paciente.
- Utiliza un medio de contraste potencialmente nefrotóxico y alergénico.
- Implica el empleo concomitantemente de radiaciones ionizantes.
- No puede realizarse en la cabecera del paciente.

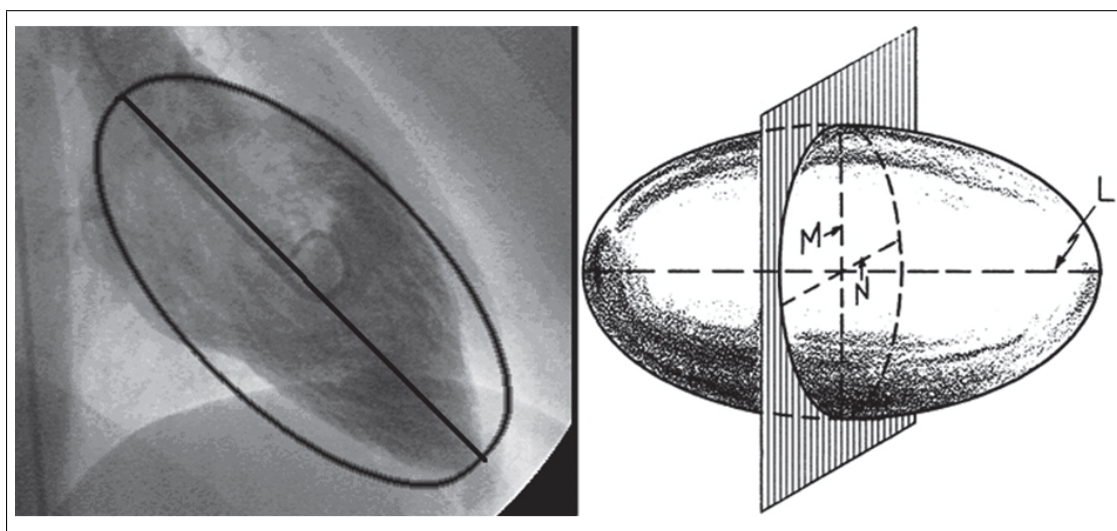


FIGURA 2.4: Cálculo angiográfico con el método área-longitud 2.2.1. Tomado de Román et al., 2009

## 2.5 La TCM

Esta técnica de imagen usa la adquisición de las imágenes sincronizadas con el Electrocardiograma (EKG) de manera que se obtienen cortes tomográficos del corazón en

diferentes momentos del ciclo cardíaco, como se muestra en la figura 2.5. Se deben usar equipos de al menos 64 detectores para tener suficiente resolución temporal, lo que permite además hacer una valoración de las alteraciones segmentarias (Rodríguez, 2014). Las imágenes adquiridas permiten reconstruir volumétricamente el ventrículo izquierdo y realizar la evaluación de la función sistólica ventricular izquierda (Juergens and Fischbach, 2005). El análisis post-proceso permite además, con un software específico, realizar el trazado del pericardio y del endocardio; y luego, mediante el método de Simpson, se realizan los cálculos correspondientes de los volúmenes ventriculares, la FE y la masa ventricular. Diferentes estudios han corroborado su buena correlación con la RMN como patrón de referencia (Schlosser et al., 2005, Mahnken et al., 2006, Belge et al., 2006); no obstante, esta técnica usa siempre una aproximación geométrica que limita su exactitud.

Esta técnica de imagen tiene limitaciones relacionadas con:

- La disponibilidad del equipo para su realización.
- El costo del estudio.
- El uso de medios de contraste.
- El empleo, aunque bajo, de radiaciones ionizantes.

Es importante recordar que la TCM no es la técnica de imagen de primera elección para la evaluación de la función ventricular (Nicol, 2011).

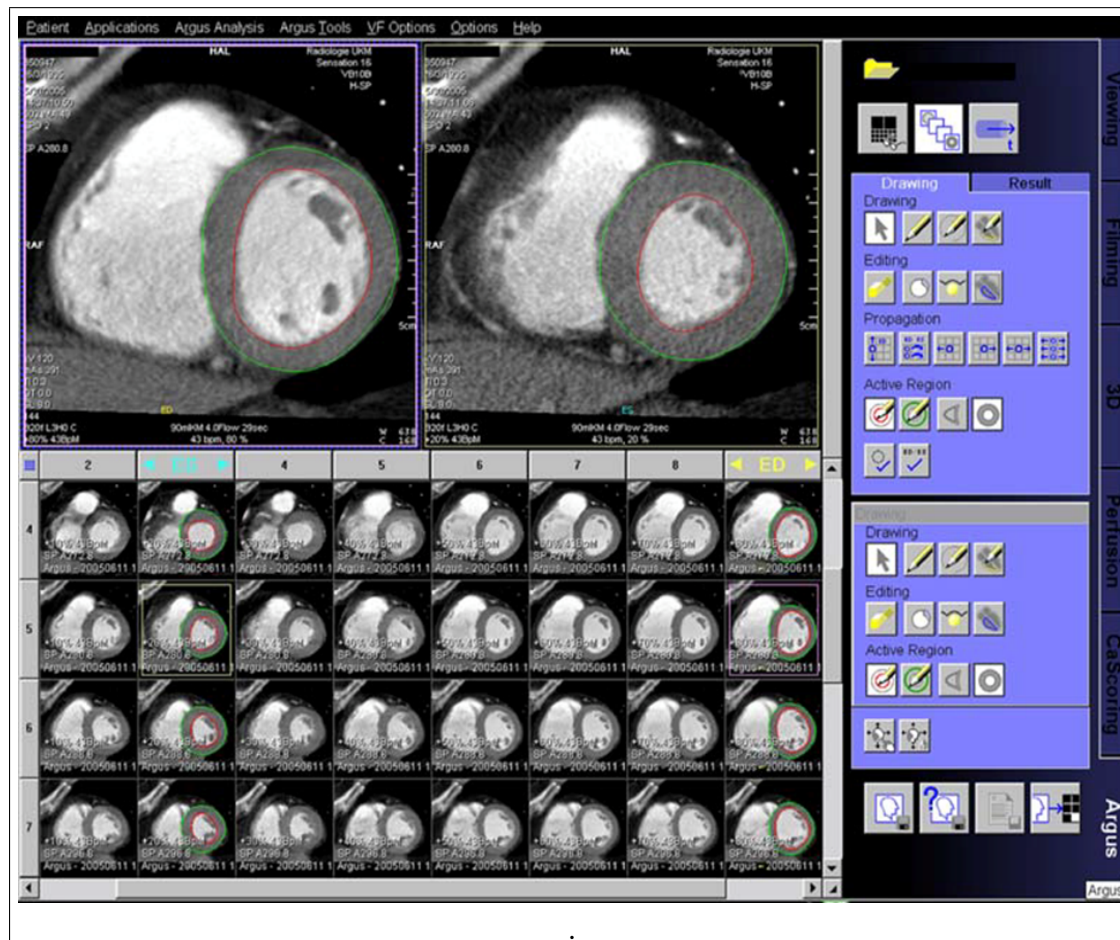


FIGURA 2.5: Medición de la FE por TCM: se realizan cortes trasversales al eje corto con grosor conocido y el programa de cómputo realiza internamente los cálculos usando el método área longitud 2.2.1. Tomado de Juergens et al., 2004

## 2.6 Métodos de Evaluación Ventricular por Medicina Nuclear

En medicina nuclear se utilizan radiotrazadores o radiofármacos, que están formados por un fármaco transportador y un isótopo radiactivo (radionucleido), los cuales son elementos químicos inestables que experimentan una desintegración radiactiva que se manifiesta en la emisión de radiación (rayos alfa, beta, gamma o X). Los radiofármacos se aplican dentro del organismo humano por diversas vías y su radiación es captada y medida en una cámara con los detectores específicos a cada tipo de radiación (se usa el término genérico de gamma-cámara, aunque no siempre se utilicen detectores de rayos gamma, aunque es la más frecuente de las radiaciones, Zaret, 2010). Las valoraciones realizadas con medicina nuclear tiene excelente reproducibilidad y se han utilizado en estudios de seguimiento (Mitani, 2003). La fortaleza de estos métodos de evaluación está en que son libres de aproximaciones geométricas de la cavidad ventricular (Moreiras, 2011), en virtud a que la actividad radiactiva es proporcional al volumen y en consecuencia es posible expresar la fracción de eyección libre de aproximaciones geométricas en términos de la **Actividad Tele-Diastólica (ATD)** y la **Actividad Tele-Sistólica (ATS)** de acuerdo con la ecuación 2.5:

$$FE = 100 \cdot [(ATD - ATS)/ATD] \quad (2.5)$$

En medicina nuclear la cuantificación de la función ventricular se puede realizar por varias técnicas:

- Ventriculografía de primer paso
- Ventriculografía de equilibrio
- Técnica de SPECT (Single Photon Emission Tomography)
- Técnica de PET (Positron Emission Tomography)

### 2.6.1 Ventriculografía de primer paso

En esta modalidad de evaluación se inyecta el radiotrazador por una vena periférica; se realiza la adquisición en la gamma-cámara, la cual capta los cambios de radiación durante el ciclo cardíaco, por lo que se miden las actividades radioactivas al final de diástole y al final de sístole a partir de las cuales se derivan los parámetros de función ventricular que incluyen la cuantificación de la FE. Es decir, se miden los cambios de la actividad radioactiva en el ventrículo, que como ya se dijo es proporcional al volumen ventricular, durante el ciclo cardíaco, Zaret, 2010. Esta técnica tiene baja reproducibilidad ya que depende de la velocidad de administración del radio-trazador y los valores se obtienen con pocos ciclos cardíacos involucrados (Román et al., 2009).

### 2.6.2 Ventriculografía de Equilibrio

Con esta técnica se procede a la marcación de Glóbulos Rojos circulantes con el isótopo del tecnecio Tc-99m. Se realiza la detección de la radiación en la cavidad ventricular durante cada ciclo cardíaco. La cantidad de radiación detectada es proporcional los volúmenes sistólico y diástolico, lo que permitirá calcular la FE. Su exactitud es mayor que la medición por ecocardiografía ya que no depende del operador ni de aproximaciones geométricas, permitiendo un seguimiento preciso en el tiempo. La adquisición de las imágenes se realiza durante numerosos ciclos cardíacos de allí el otro nombre que recibe la prueba es de MUGA de su sigla en inglés de : MUltiGated Acquisition, Hesse et al., 2008.

### 2.6.3 Tomografía cardíaca por emisión simple de fotones (SPECT)

La ventaja adicional de este método radica en que al ser una técnica tomográfica permite reconstruir todos los planos del corazón por lo que además proporciona información sobre la contractilidad regional. Se obtienen imágenes en los tres ejes cardíacos en aproximadamente 16 imágenes por ciclo cardíaco; se delimita el área de interés que en este caso es el ventrículo izquierdo excluyendo el ventrículo derecho, la aurícula izquierda, la aorta y el área de fondo; de manera que los cálculos de la actividad incluyan sólo al ventrículo izquierdo. Programas de cómputo realizan el cálculo automáticamente informando la fracción de eyección.

### 2.6.4 Tomografía cardíaca por emisión de positrones (PET)

En la técnica PET los radiofármacos utilizados son emisores de positrones, de aquí su nombre. Los positrones emitidos se aniquilan con los electrones exteriores de las moléculas circundantes emitiendo rayos gamma pareados en direcciones opuestas, lo que permite una mayor eliminación del ruido de fondo y por tanto una mejor definición de los cortes tomográficos. Cuando las adquisiciones son sincronizadas con el EKG, lo que se conoce con el nombre de gated-PET, permiten evaluar la contractilidad ventricular, los volúmenes ventriculares y en consecuencia la fracción de eyección. Como en el caso de SPECT se deben obtener entre 8 y 16 imágenes por ciclo, Al-Mallah et al., 2010.

La evaluación por técnicas de medicina nuclear implican contar con una infraestructura tecnológica compleja y costosa; junto a recursos y programas de cómputo especiales para realizar los cálculos de la función ventricular. En consecuencia, tienen las siguientes limitaciones:

- El paciente recibe radiaciones ionizantes aunque sean en cantidad mínima.
- No están disponibles fácilmente i.e. no pueden realizarse en la cabecera del paciente.

- Requieren de tecnología compleja y costosa lo que no hace viable su uso en forma rutinaria para la evaluación de la función ventricular.

## 2.7 Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

Para evaluar la función ventricular por **Resonancia Magnética Nuclear (RMN)** se utilizan las secuencias de “sangre blanca” obtenidas a partir de “las imágenes de localizadores”, como se indica en la figura 2.6; así como también los protocolos para la adquisición de imágenes con secuencias específicas (ver Kramer et al., 2013). La interpretación y el postprocesado de la imágenes en la RNM están estandarizados (ver por ejemplo Schulz-Menger et al., 2013).

La evaluación funcional ventricular se realiza sobre el plano de eje corto con doble angulación. Primero se toma la imagen de localización axial para localizar el ápex del ventrículo izquierdo. Luego, se planifica un corte paralelo al septum interventricular que pase por la parte media del plano valvular mitral. De esta forma se obtiene el eje largo de dos cámaras como se muestra en la figura 2.7, donde se visualiza el ventrículo izquierdo y la aurícula izquierda; de ahí su nombre: eje en dos cámaras (Myerson, Francis, and Neubauer, 2010, Plein, Greenwood, Ridgway, et al., 2011).

Seguidamente a partir de la imagen de dos cámaras se planean cortes paralelos al plano valvular mitral y perpendiculares al septo interventricular, como se muestra en la figura 2.8

A partir de este eje corto se obtiene el plano largo de cuatro cámaras, se planifica un corte de doble angulación para obtener un plano paralelo a la cara inferior en el eje de dos cámaras y otro en el eje corto obtenido previamente un plano que sigue una orientación de la recta que una el músculo papilar anterior al vértice del ángulo formado por la caras anterior e inferior del ventrículo derecho. En la figura 2.9 se observa cómo se obtiene este plano de cuatro cámaras.

Finalmente, sobre el eje largo se realiza un eje corto que incluya los dos ventrículos desde la válvula mitral hasta el ápex, con grosores entre 6 - 8 mm y espacios entre ellos de 2 - 4 mm, como se muestra en la figura 2.10 (Kramer et al., 2013).

Las imágenes obtenidas en los dos ejes de cuatro cámaras o eje corto son utilizadas para la cuantificación de los volúmenes, masa y FE tanto del ventrículo derecho como del ventrículo izquierdo. Los programas incluidos en los equipos y/o software específico delimitan los bordes epicárdicos y endocárdicos de forma semiautomática y realizan las correcciones correspondientes. Para los cálculos se debe indicar si se incluyen o no los músculos papilares como parte del volumen del VI; según se recomienda actualmente en las guías de CRMN (figura 2.11).



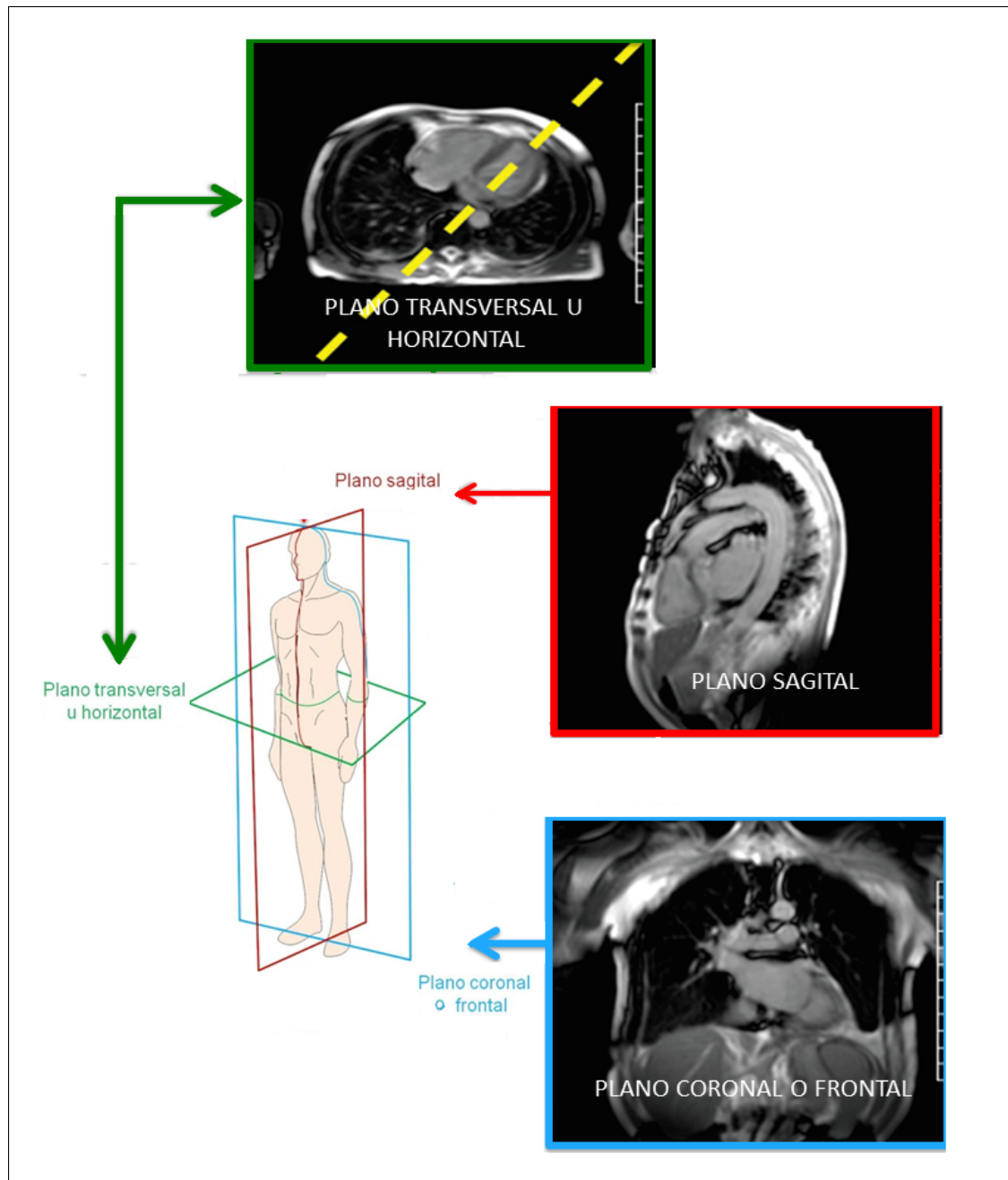
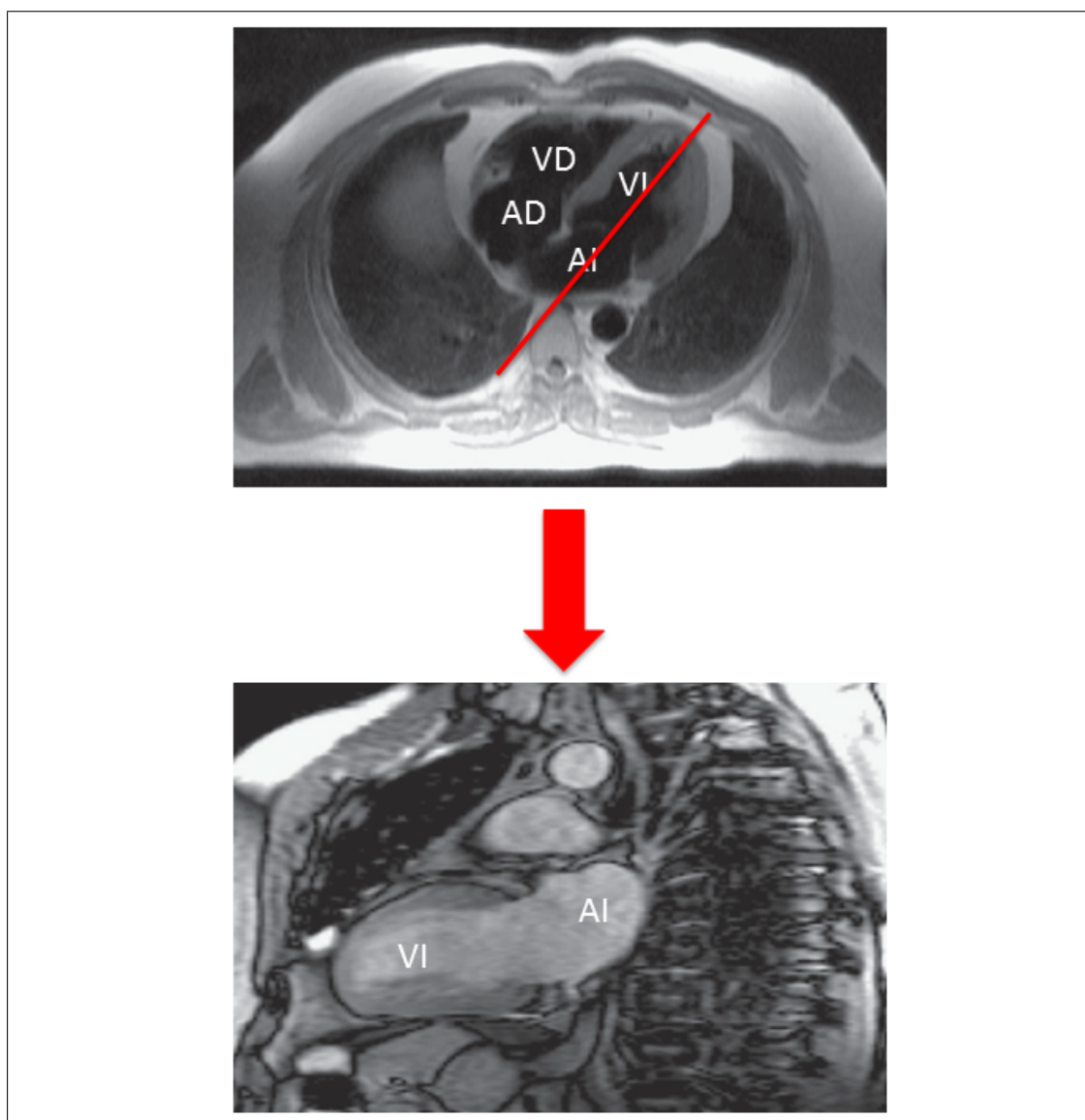
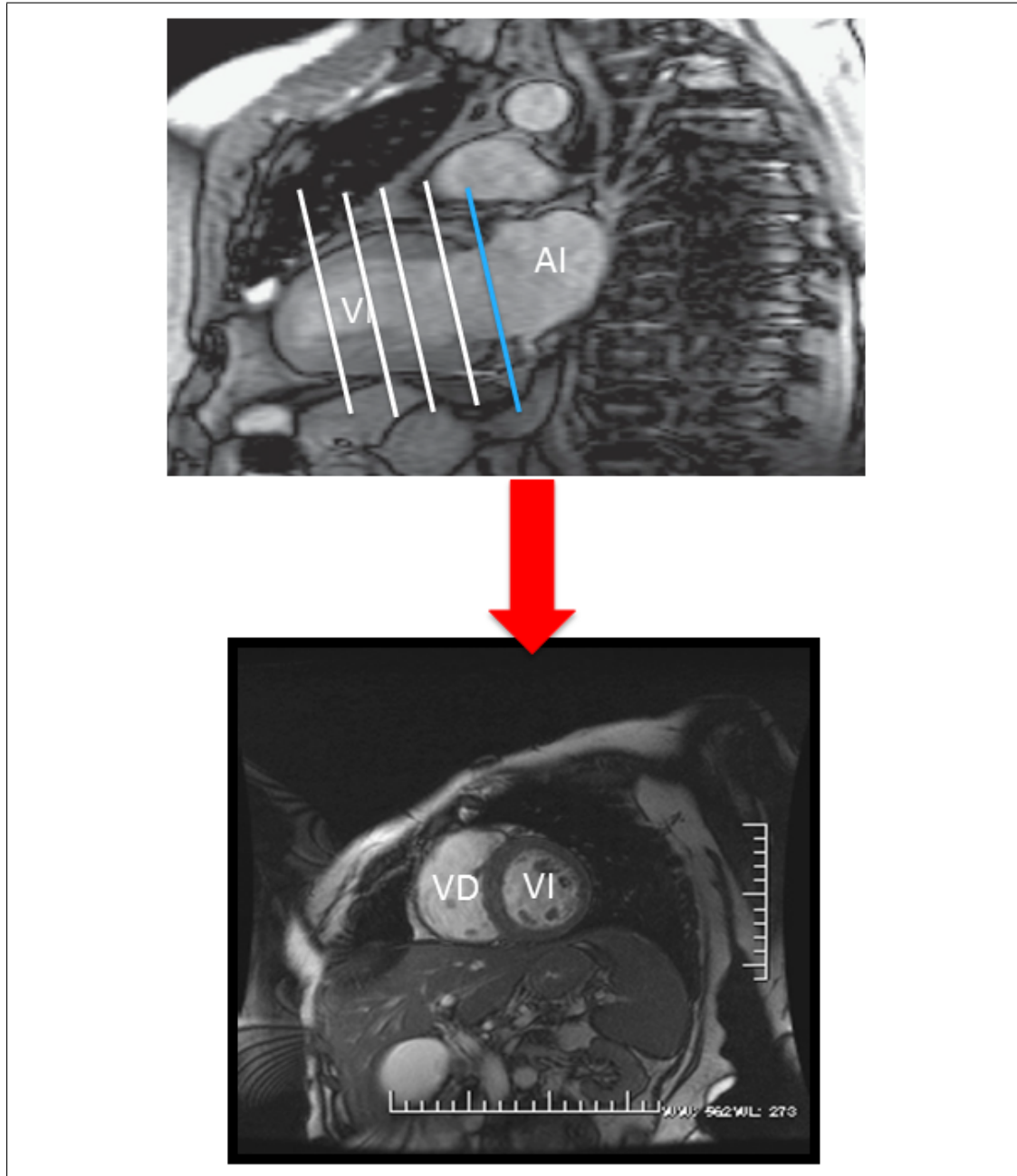


FIGURA 2.6: Cortes de los localizadores en los ejes axial, sagital y coronal. Tomado y modificado de Manning, 2010

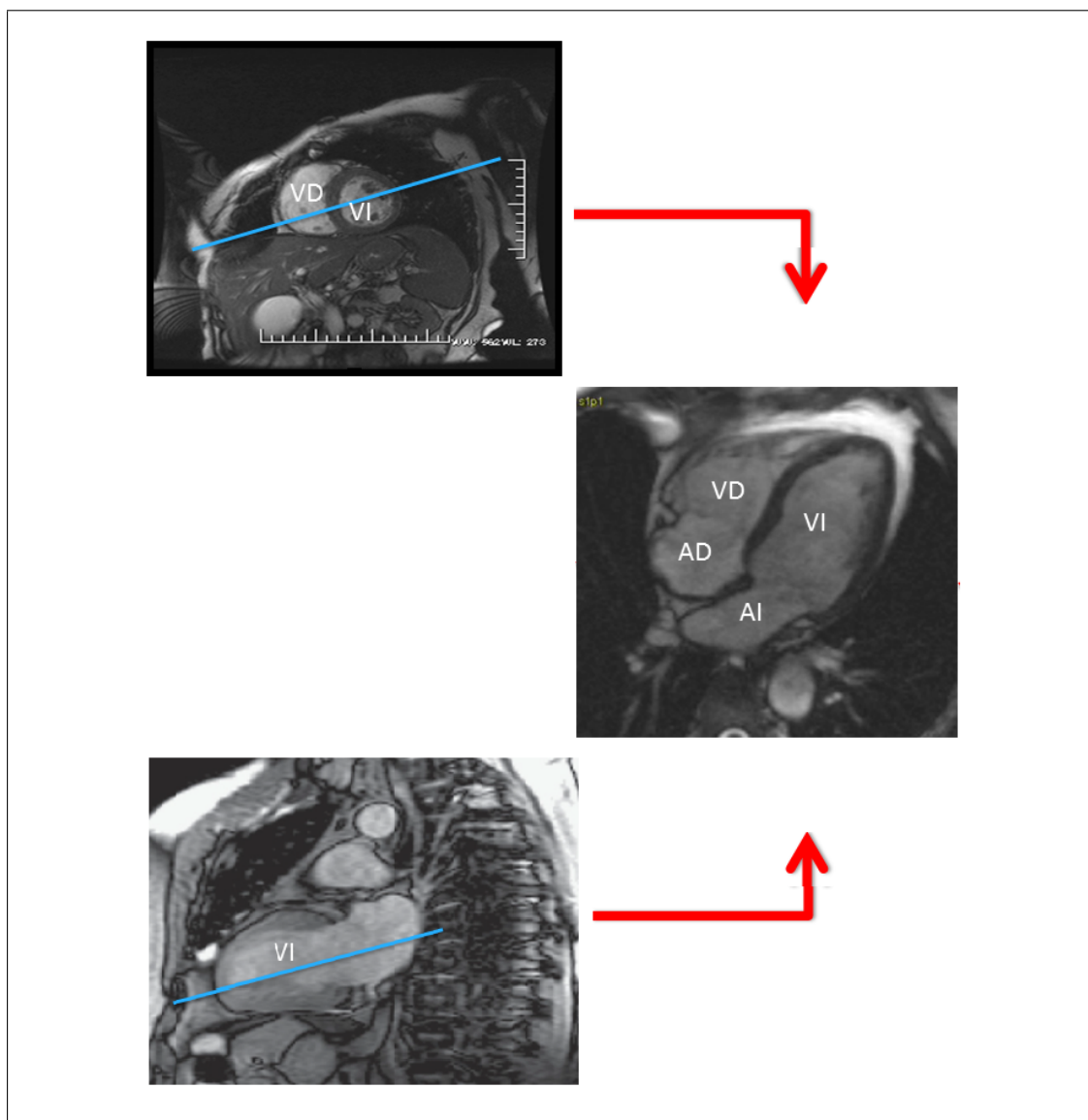


**FIGURA 2.7:** Corte en eje largo de dos cámaras del Ventrículo Izquierdo: a partir del localizador axial se planea un corte paralelo al septum inter-ventricular siguiendo un plano que pase por el ápex del VI y por la parte media del plano valvular mitral.





**FIGURA 2.8:** Para obtener el plano en eje corto, sobre el plano de dos cámaras en el eje largo, se realizan cortes que son paralelos al plano valvular mitral (de color azul) y perpendiculares al septo interventricular.



**FIGURA 2.9:** Se obtiene el eje de cuatro cámaras con una doble angulación en eje largo de dos cámaras combinado con un plano de corte en el eje corto que pase por el músculo papilar anterior izquierdo y el ángulo formado por la pared anterior del ventrículo derecho con su cara inferior.

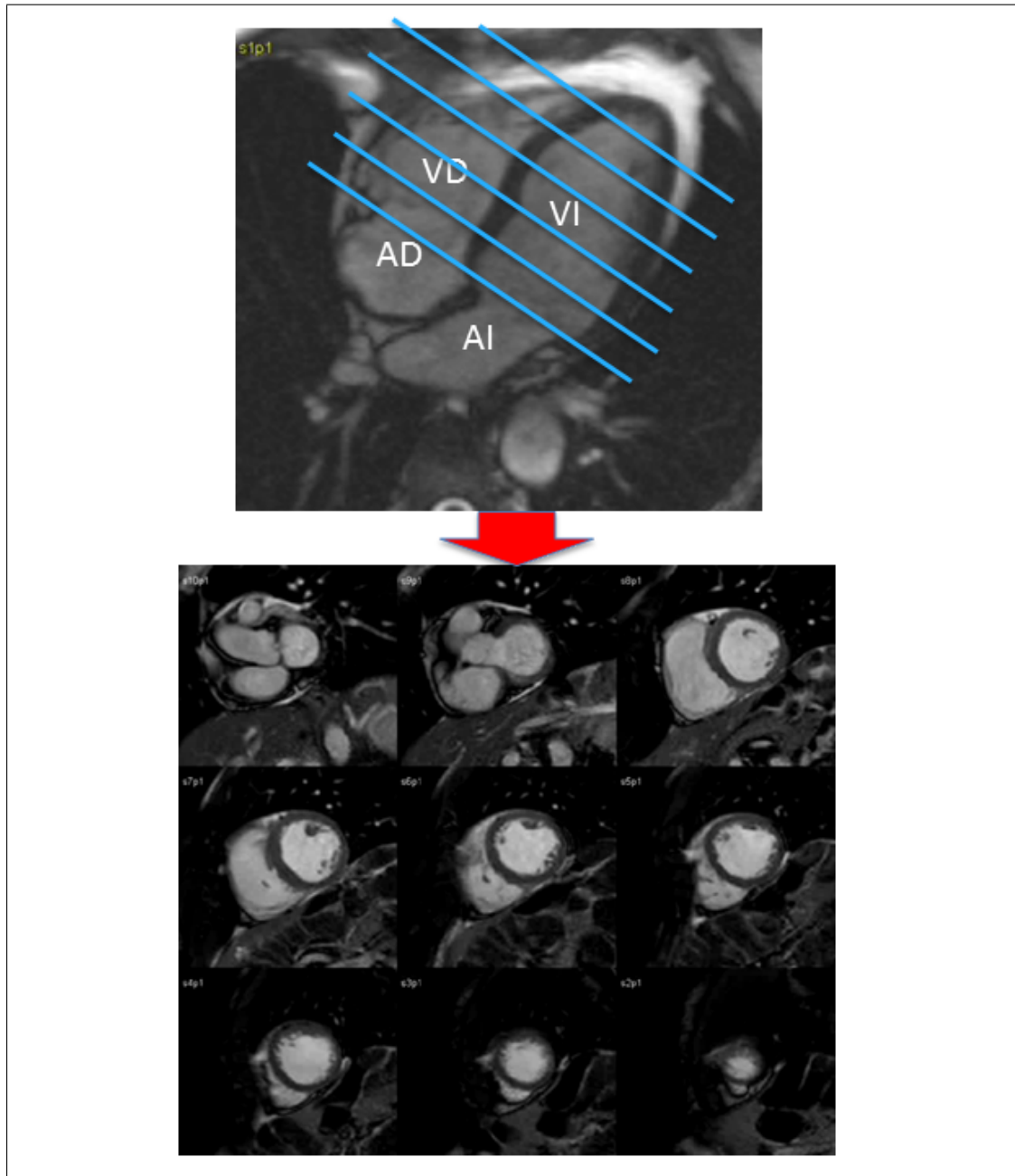
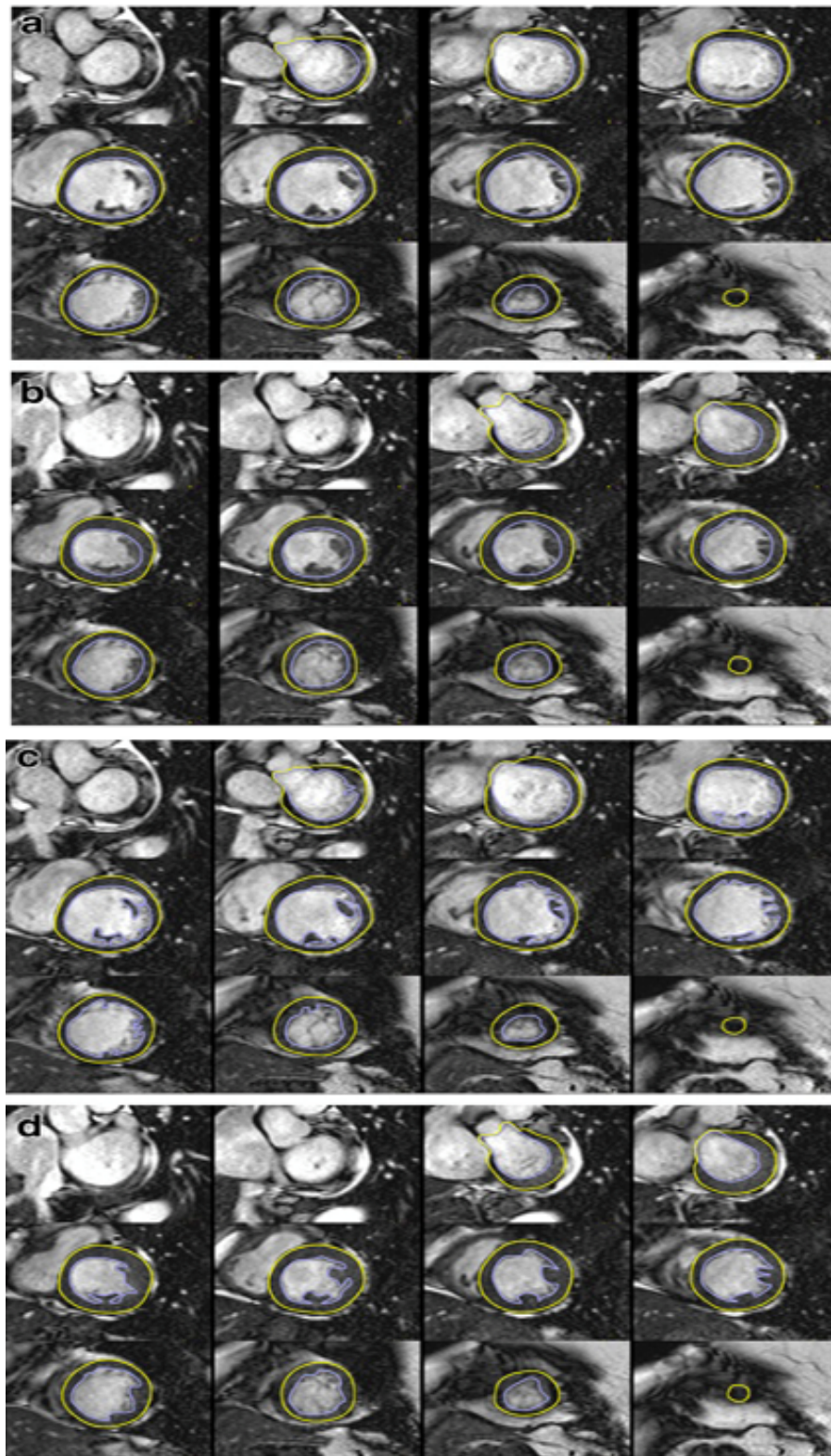


FIGURA 2.10: Se observa cómo a partir de un plano de cuatro cámaras se realizan cortes de un grosor determinado y a diferentes niveles completando las adquisiciones para la cuantificación de la función ventricular por RMN.



**FIGURA 2.11:** Trazado de los contornos epicárdicos y endocárdicos del VI para la cuantificación de la función ventricular, el volumen y la masa. En las imágenes a y b los músculos papilares se excluyen del cálculo de la masa y forman parte del volumen ventricular en las figuras c y d son parte de la masa y se excluyen del volumen del ventrículo izquierdo.

Tomado de Schulz-Menger et al., 2013

LA RMN es muy reproducible y con muy buena exactitud, por lo que es considerada en la actualidad como el patrón de referencia para la evaluación de la función ventricular, tanto del ventrículo izquierdo como del ventrículo derecho; aunque también tiene grandes limitaciones:

- Requiere de una infraestructura específica por lo que además de costosa no es aplicable en la cabecera del paciente; es decir, no es de fácil y rápida aplicación.
- No se puede realizar en todos los pacientes ya sea porque:
  - tienen alguna contraindicación: pacientes con claustrofobia o portadores de marcapasos y/o elementos ferromagnéticos.
  - tienen alguna limitación: mantener una apnea adecuada.

## 2.8 Ecocardiografía

Aunque la resonancia magnética cardiaca (CRMN) es superior en cuanto a criterios de reproducibilidad e incertidumbre, es una técnica que tiene algunas limitaciones para su aplicación como se indicó en la sección 2.7; de ahí que la mayor parte de los pacientes sean remitidos inicialmente al laboratorio de ecocardiografía con el propósito de cuantificar la FE, en cuanto a que esta técnica ofrece grandes ventajas:

- No es invasiva.
- Es rápida y de fácil realización..
- No usa radiaciones ionizantes.
- Es de bajo coste.
- Está disponible con relativa facilidad.

A continuación se presentan las diferentes técnicas para evaluar la función ventricular usando la ecocardiografía; presentando sus principios, aplicaciones y limitaciones.

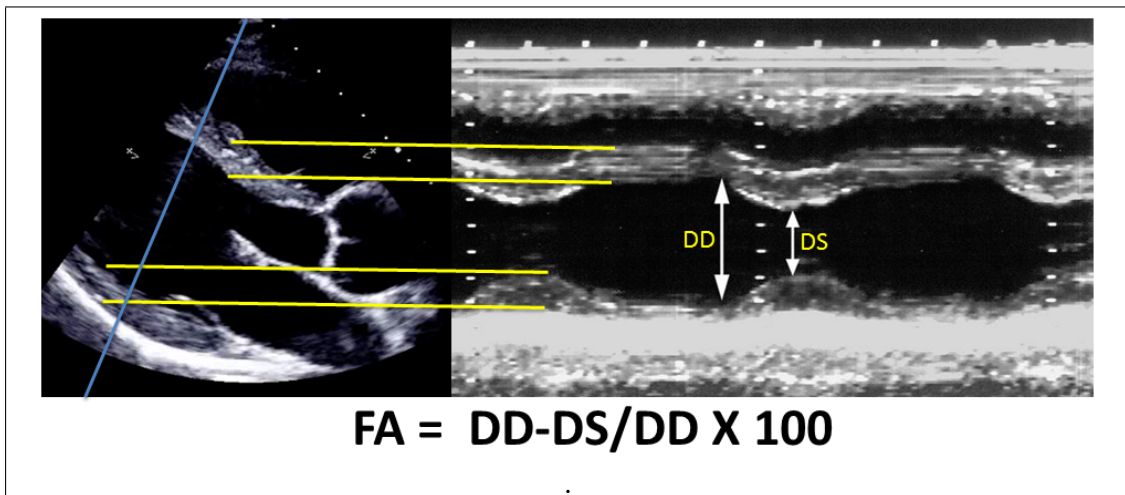
### 2.8.1 Modo M

Se toma un corte en la porción medio-ventricular, como se indica en la figura 2.12 y se mide el **Diámetro de Fin de Diástole (DD)** y el **Diámetro de fin de Sístole (DS)**. A partir de estas mediciones, se hace una estimación dada por la ecuación 2.6:

$$FA = 100 \cdot [(DD - DS)/DD] \quad (2.6)$$

Esta expresión corresponde al porcentaje de acortamiento del diámetro ventricular en sístole con respecto al de diástole; lo que se conoce como fracción de acortamiento (FA); i.e. se interpreta como el acortamiento del diámetro del ventrículo izquierdo en





**FIGURA 2.12:** Medición de los diámetros ventriculares en Ecocardiografía Modo M. La línea de corte(en azul) debe ser lo más perpendicular posible al eje largo del VI en modo bidimensional. Se miden los diámetros DD y DS, para que el sistema calcule FA a partir de la ecuación 2.6

sístole respecto del diámetro en diástole, considerándose valores normales por encima del 35%. A partir de esta expresión, Teichholz et al., 1976 propone una fórmula para el cálculo de los volúmenes y determinar la FE:

$$Volumen = [7/(2,4 + Diámetro)] \cdot Diámetro^3 \quad (2.7)$$

Pombo, Troy, and Russell, 1971 describen la correlación entre la cuantificación por el métodos descrito en Modo M con el estándar de oro del momento que era la angiografía. Este trabajo abrió las puertas para considerar que la ecocardiografía puede llegar a realizar la evaluación de las dimensiones, el tamaño y los volúmenes del ventrículo izquierdo, así como para el cálculo de la fracción de eyección. También mostró que es una técnica factible, reproducible y fácil de realizar a la cabecera del paciente. En aquel entonces, los métodos que se usaban de manera rutinaria para la evaluación de la función ventricular eran invasivos con los riesgos inherentes al procedimiento así como la exposición a la radiación. Posteriormente Popp et al., 1973 así como también Teichholz et al., 1976 corroboraron las limitaciones de esta técnica cuando se presentan alteraciones segmentarias de la contractilidad ventricular. Por ejemplo, situaciones clínicas muy comunes como son la presencia de trastornos de la conducción en bloqueos de rama; estimulación por marcapasos definitivo y sobrecargas de volumen y de presión del ventrículo derecho alteran la contractilidad del septum interventricular; son situaciones en las que este método es muy limitado. Esta técnica de evaluación de la función sistólica ventricular izquierda en la actualidad se utiliza muy poco en la práctica clínica. Para resumir, del modo M se puede afirmar:

1. Tiene una baja variabilidad inter e intraobservador.

2. Se puede usar siempre que no existan alteraciones segmentarias de la contractilidad.
3. Adicionalmente a las limitaciones cuando se presentan las mencionadas alteraciones segmentarias de la contractilidad existen inconvenientes cuando se presentan cambios en la morfología ventricular; como por ejemplo, ante la existencia de dilataciones o la presencia de aneurismas.

### 2.8.2 Modo Bidimensional

Inicialmente Teichholz et al., 1974 y cinco años más tarde, con el advenimiento de la técnica bidimensional (2D), Carr et al., 1979 publican sus trabajos donde establecen que hay una mejor correlación entre la técnica de 2D, comparada con el Modo-M, con la técnica de referencia del momento: la cineangiografía ventricular. Quiñones et al., 1981 describen un método en modo 2D para la evaluación de la FE pero son conscientes de las limitaciones en lo relativo a la delimitación de los bordes endocárdicos y la definición correcta del ápex; factores que inciden en la apreciación subjetiva del examinador, y por tanto aumenta la incertidumbre debido a la variabilidad inter e intra-observador. Posterior a esta propuesta Baran, Rogal, and Nanda, 1983 proponen una técnica adicional para obviar las limitaciones cuando se aprecian alteraciones de la contractilidad segmentaria consiguiendo una buena correlación con la cineangiografía y el ventriculograma por medicina nuclear, método que supone como ventaja obviar la realización de la planimetría, no obstante los autores reconocen que el método tiene limitaciones en relación a que sólo se obtiene una sola vista en 4 cámaras y nuevamente la falta de definición de los bordes endocárdicos; este es un método monoplanar que si bien es más sencillo, requiere de ciertas presunciones geométricas que no siempre son exactas y que tiene limitaciones cuando se presentan alteraciones segmentarias de la contractilidad.

### Método de Simpson en eco2D

La técnica mas utilizada es aplicar el método de Simpson 2.2.2 junto a la adquisición de dos vistas apicales de 4 y 2 cámaras (método biplano), tratando de conseguir siempre en cada vista el eje más largo posible, con el objeto de obtener cortes como discos perpendiculares al eje longitudinal del ventrículo izquierdo, como se muestra en la figura 2.13. Este método subestima los valores obtenidos por resonancia magnética cardíaca que es el patrón oro (Gold Standard) de evaluación, pero es el recomendado por la Sociedad Americana de Ecocardiografía (Lang et al., 2015b) y la Sociedad Europea de Imagen cardíaca (Lang et al., 2015a). Los valores normales son de  $62 \pm 5$  para los hombres y de  $64 \pm 5$  para las mujeres.

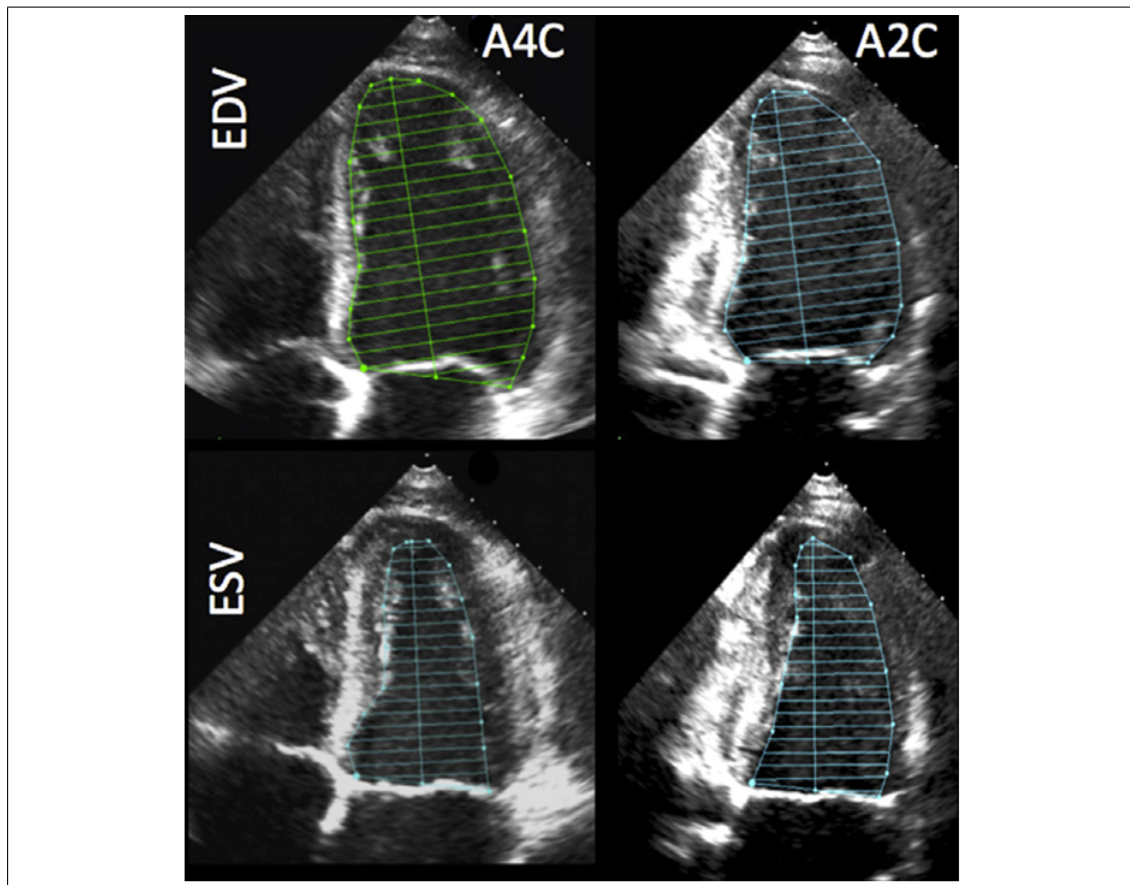


FIGURA 2.13: Se aprecia que los cálculos volumétricos se realizan desde las dos vistas Apical 4 cámaras –A4C- Apical 2 cámaras –A2C- y se toman los volúmenes de fin de diástole –EDV- y los volúmenes de fin de sístoles –ESV- (Tomado de Lang et al., 2015b)



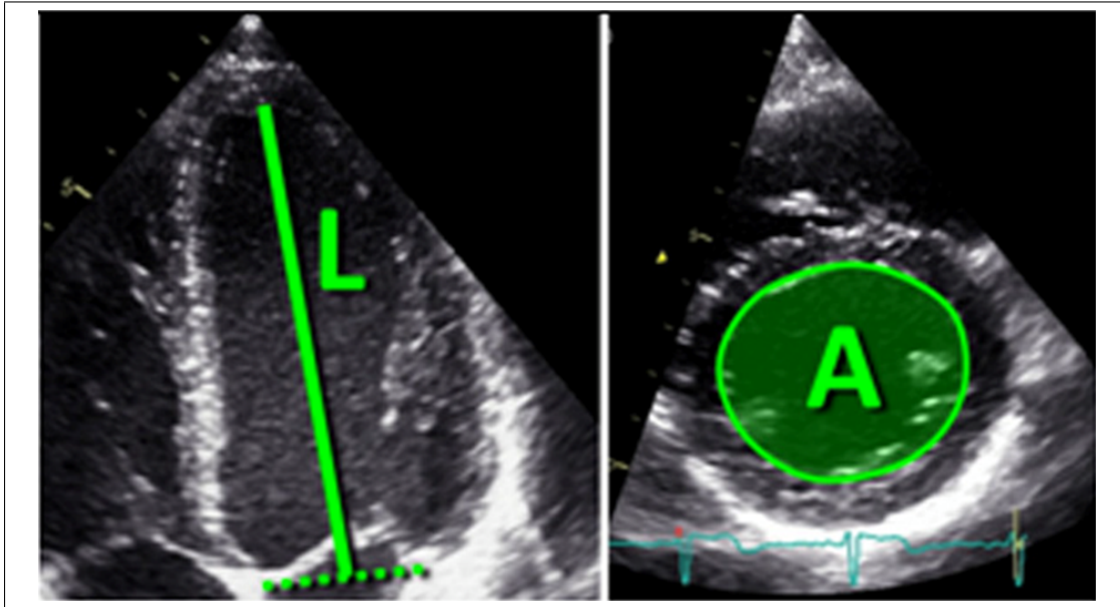


FIGURA 2.14: Método de Área/longitud para el cálculo de la FE (Tomado de Lang et al., 2015b)

### Método Área-longitud en Eco2D

Este método es apropiado para cavidades ventriculares sin alteraciones segmentarias y simétricas, cuando no se puede tener buena definición del ápex del ventrículo izquierdo. Nuevamente con este método se hacen aproximaciones morfológicas del ventrículo izquierdo y en este caso se le asigna una forma de bala (Lang et al., 2015b), como se muestra en la figura 2.8.2. El eje largo del ventrículo izquierdo se mide desde el ápex hasta la porción media del plano valvular mitral y el área se realiza con la planimetría de un corte en el eje paraesternal corto del VI en la porción media del VI, estas mediciones se realizan tanto en fin de sístole como en el fin de la diástole. Este método tiene la limitante de que la morfología asignada al VI siempre corresponde a esta presunción geométrica ( en este caso se le asigna una forma de bala) y a que en ocasiones se dificulta definir el ápex del VI.

El cálculo de los volúmenes se realiza según la ecuación:

$$V = 5 \cdot A \cdot L/6 \quad (2.8)$$

### 2.8.3 Modo 3D

El desarrollo de nuevos algoritmos ha permitido que los datos obtenidos en un volumen determinado sean incluidos y analizados para hacer reconstrucciones tridimensionales. En el caso de la evaluación del volumen del VI se requiere que en la muestra a analizar se encuentre la totalidad del V, como se muestra en la figura 2.15. Esta metodología tiene como ventajas el prescindir de aproximaciones geométricas; ser más exacta y reproducible que las otras modalidades de ecocardiografía; aunque tiene baja

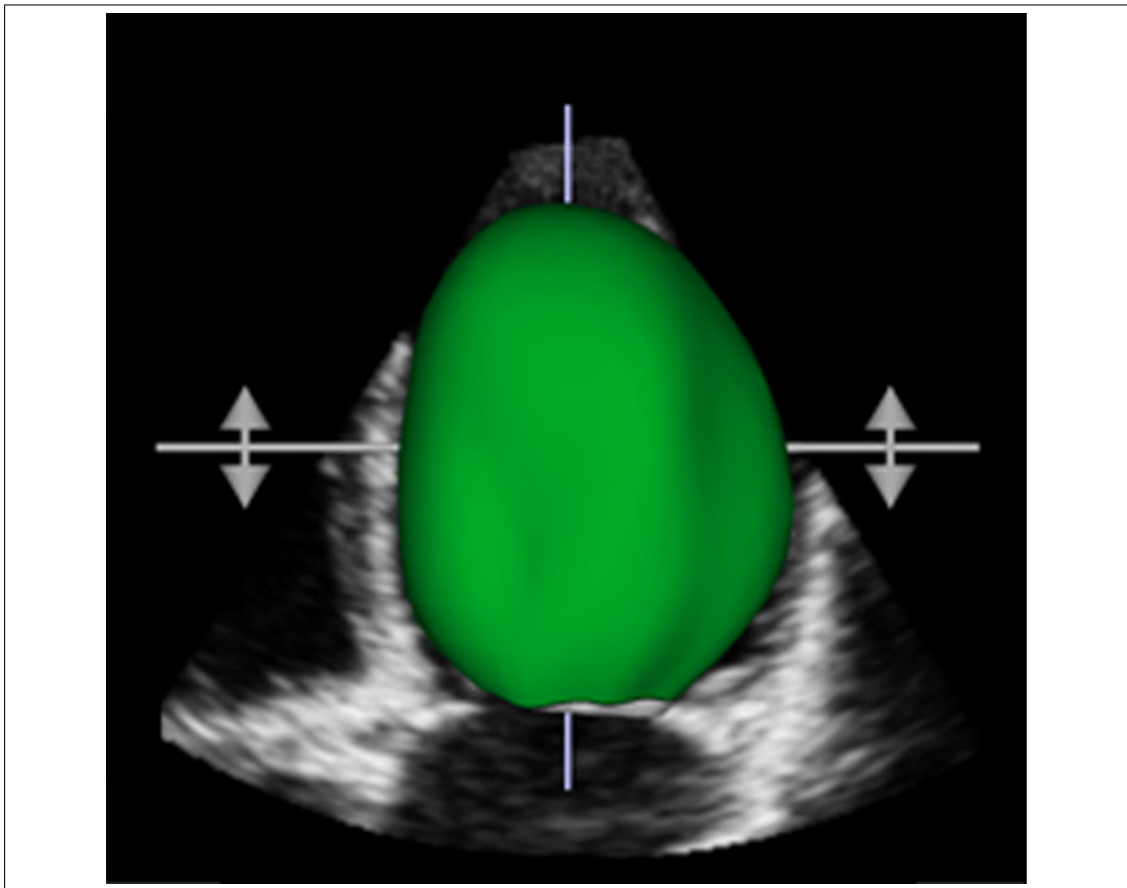


FIGURA 2.15: Conjunto de datos 3D para el cálculo de los volúmenes del VI. (Tomado de Lang et al., 2015b)

resolución temporal, no hay mucha información sobre datos en poblaciones normales y además es dependiente de la calidad de la imagen obtenida en 2D (Lang et al., 2015b).

#### 2.8.4 Consideraciones Adicionales

Se han descrito diferentes técnicas de ecocardiografía en modo M y 2D para el cálculo de los volúmenes ventriculares y la FE pero es importante recordar que, con la suficiente experiencia, en la práctica diaria es muy utilizada la apreciación visual de la FE.

Adicionalmente, existen varios avances en la técnica ecocardiográfica que mejoran su exactitud; por ejemplo, recurriendo a la utilización de los armónicos (Kornbluth et al., 1998, Bermejo et al., 2008) o de los medios de contraste que permiten delimitar mejor el borde endocárdico (Spencer et al., 2000). Estas dos técnicas también fueron utilizadas para mejorar los bordes endocárdicos para el cálculo de los volúmenes y la FE en pacientes con ventanas no adecuadas (Yu et al., 2000). Lamentablemente, la disponibilidad de los medios de contraste es casi nula en los países de América latina y otras partes del mundo lo que limita considerablemente su aplicación general para evaluar la función ventricular (Wood et al., 2014).

No obstante estos avances, siguen existiendo ciertas limitaciones inherentes al método tales como la calidad de la ventana, las aproximaciones geométricas y las adquisiciones dependientes del operador. Estas limitaciones se han solucionado parcialmente con la técnica de 3D donde se reconstruye la muestra volumétrica con una cuantificación semiautomática del borde endocárdico independiente de su forma geométrica pero la limitante en este caso es la escasa definición temporal y que en la mayoría de los casos la información se procesa en una consola, no siempre en tiempo real que conlleva a un consumo de tiempo adicional.

## 2.9 Conclusiones

Los esfuerzos realizados para desarrollar y/o mejorar las técnicas de imagen se han orientado principalmente a:

- tener una mejor definición de los bordes endocárdicos i.e. mejorar la segmentación del endocardio y/o la cavidad ventricular.
- minimizar las variaciones inter e intra observador.
- prescindir de aproximaciones geométricas.

con el objetivo de que en las estimaciones de la función ventricular se minimice:

- la diferencia con respecto al valor real i.e. sean medidas más exactas;
- el intervalo de valores donde se hallan comprendidas i.e. sean medidas precisas;
- la incertidumbre i.e. la variabilidad intra e inter-observador y/o la variabilidad entre mediciones sobre el mismo paciente bajo las mismas condiciones.

Estas consideraciones estarán presentes en el nuevo enfoque que se desarrollará en los próximos capítulos.

## Capítulo 3

# Adquisición y segmentación de la imagen ecocardiográfica

El esfuerzo realizado hasta ahora en la segmentación de las imágenes ecocardiográfica se centra en el propósito de poder definir mejor las estructuras cardiacas y en especial los bordes endocárdicos de la cavidad ventricular de donde se deriva la posibilidad de calcular los volúmenes ventriculares y a partir de ellos la cuantificación de la FE. Poder definir bien los bordes endocárdicos condiciona la eficiencia de los algoritmos de segmentación a fin de que se limite la participación del operador a la adquisición de las imágenes sin intervenir en la delimitación de los bordes. Este ha sido un desafío en las imágenes ecocardiográficas, pero justamente es en este punto donde se tienen muchas limitaciones porque habitualmente los cálculos se realizan en forma semiautomática dado que el operador tiene algún grado de participación tanto en la visualización como en la delimitación, que es subjetiva, de los bordes endocárdicos.

Debido a que la calidad y el contraste condicionan la correcta segmentación e interpretación de las imágenes ecocardiográficas, es necesario hacer una revisión del proceso de adquisición y formación de dichas imágenes haciendo especial énfasis en los factores que condicionan su calidad y contraste.

En este capítulo se revisarán conceptualmente algunos detalles técnicos y matemáticos relevantes que están involucrados en la adquisición y la segmentación de las imágenes ecocardiográficas a fin de introducir el nuevo enfoque propuesto para esta tesis.

### 3.1 Introducción

A diferencia del detalle anatómico y estructural que es el objetivo de la mayoría de los estudios ecográficos, en el caso ecocardiográfico es especialmente relevante la evaluación funcional dado que el corazón es un órgano dinámico, es decir, está en permanente movimiento, Suhling et al., 2005. La correlación entre el movimiento y la función cardíaca implica que además de capturar el movimiento en forma adecuada, es necesario relacionarlo con la anatomía y fisiología cardiovascular para interpretar correctamente la imagen ecocardiográfica.

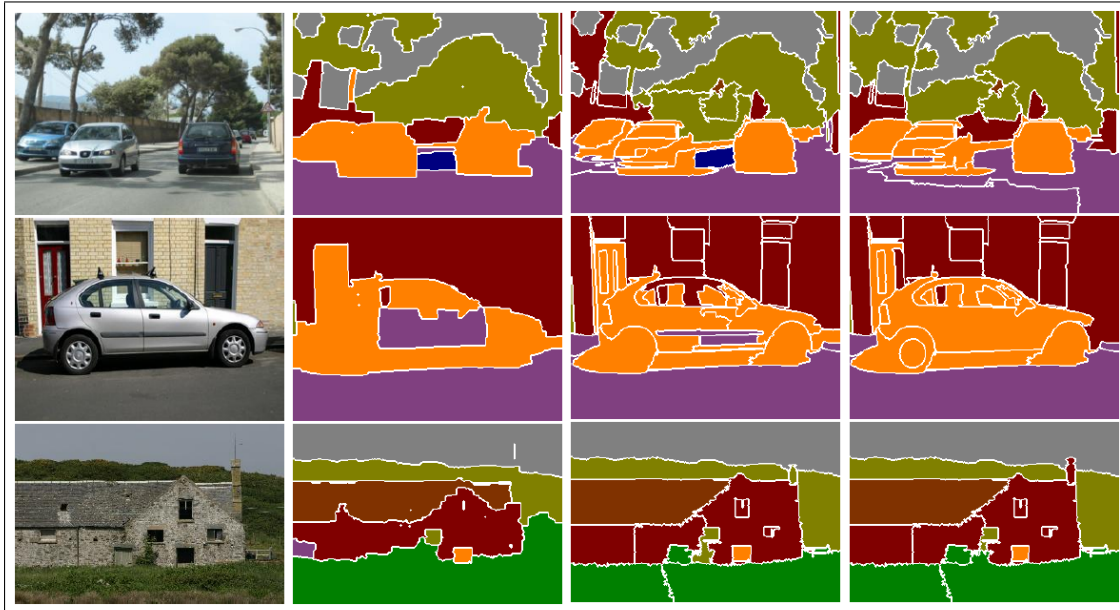


FIGURA 3.1: Segmentación artificial de imágenes. Obsérvense las limitaciones inherentes a la complejidad matemática y/o computacional de los procesos artificiales que imitan los intrincados mecanismos que ocurren en el cerebro humano. Tomado de Kumar and Koller, 2010

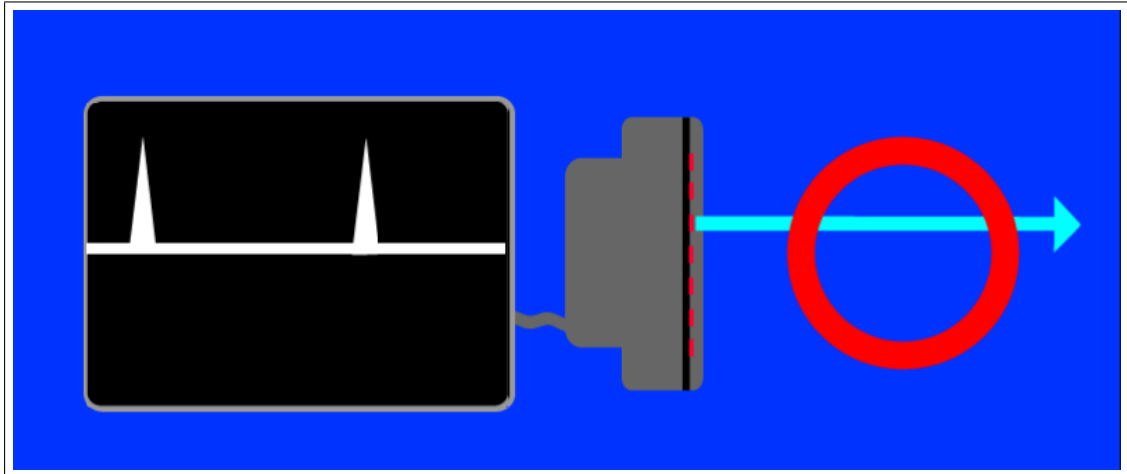
Ahora bien, para determinar la fracción de eyección es necesario diferenciar la cámara cardiaca y/o el borde endocárdico a fin de evaluar los volúmenes involucrados en su cálculo. Técnicamente este proceso se conoce como segmentación y es uno de los procesos computacional y matemáticamente más complejos que existen; a pesar de que para el ser humano sea, en apariencia, un proceso relativamente sencillo, Gavidia et al., 2011.

Para ilustrar la diferencia entre la segmentación realizada por el cerebro humano y la segmentación artificial, en la figura 3.1 se muestran imágenes fotográficas convencionales y su correspondiente segmentación artificial empleando algoritmos computacionales. Puede apreciarse que imitar en un computador el proceso que un ser humano desarrolla para distinguir las regiones de una imagen o los objetos que la componen es sorprendentemente complejo y fuertemente condicionado por la calidad y/o el contraste de las imágenes.

## 3.2 Adquisición de imágenes ecocardiográficas

La evaluación de la función cardiaca por la técnica ecográfica incluye los aspectos generales de las técnicas de imagen médica por ultrasonido (Jens E. Wilhjelm and Andersen, 2016):

- Adecuada preparación del paciente para maximizar la cantidad de energía mecánica ultrasónica que se transmite al paciente. Debido a que existe una importante



**FIGURA 3.2:** Formación de imágenes en modo A. Cada línea representa las estructuras detectadas por un cristal piezoeléctrico, atendiendo a su ecogenidad; y la separación temporal de las amplitudes detectadas son proporcionales a la separación espacial entre las estructuras detectadas.

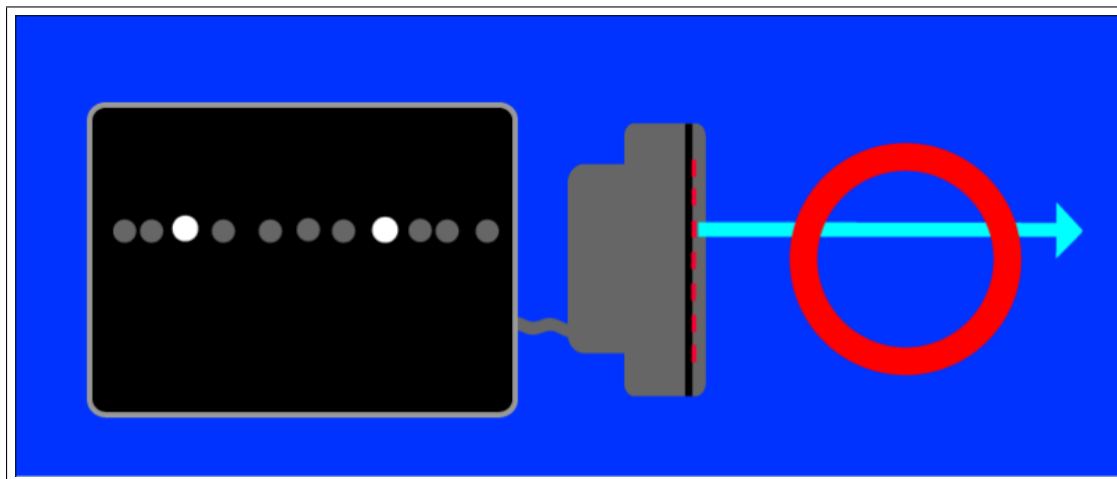
reflexión del ultrasonido en la interface gas - tejido, se utiliza un gel especial para maximizar la energía mecánica ultrasónica que alcanza la piel y se transmite al cuerpo del paciente.

- Una sonda que actúa como transductor transceptor de un haz ultrasónico.
- Las ondas ultrasónicas penetran en el cuerpo dispersándose en las distintas estructuras y tejidos. Es decir, debido a la diferencia en la impedancia acústica de los tejidos, una parte de la energía se dispersa cuando cambia de medio y/o encuentra una estructura y otra parte de la energía se absorbe en forma de calor contribuyendo a la atenuación de los pulsos que continúan propagándose. Para formar la imagen, los ecos (reflexiones especulares y/o difusas) provenientes de los tejidos y estructuras se detectan en el mismo cristal emisor durante la fracción de tiempo que no emite; típicamente entre el 0.1% y el 1% del tiempo se emplea en la emisión de pulsos y el 99% - 99.9% en detectar los ecos provenientes de la dispersión en las estructuras estudiadas.
- Visualización de la imagen.

### 3.2.1 Imagen en Modo A

La figura 3.2 muestra de manera esquemática e idealizada las amplitudes detectadas por un cristal provenientes de una estructura anular hipotética.

Cada línea de amplitudes constituye una imagen en Modo A (modulación de amplitud). La imagen obtenida se desplaza en sentido horizontal (eje x) en relación al tiempo, es decir, es proporcional a la distancia del objeto al transductor; en tanto que el desplazamiento en sentido vertical (eje y) corresponde a la amplitud de la señal detectada. Con esta técnica se obtienen “espigas” que se observan como dientes de un peine



**FIGURA 3.3:** En el modo B, o de modulación de brillo, cada amplitud detectada se representa por un punto de mayor o menor brillo, de manera que a mayor amplitud mayor brillo. Cualquier amplitud por debajo de un umbral de detección se representa por un punto negro.

cuya amplitud es proporcional a la intensidad del eco (eje y), mientras que su posición en el eje x dependerá de la distancia al transductor.

### 3.2.2 Imagen en Modo B

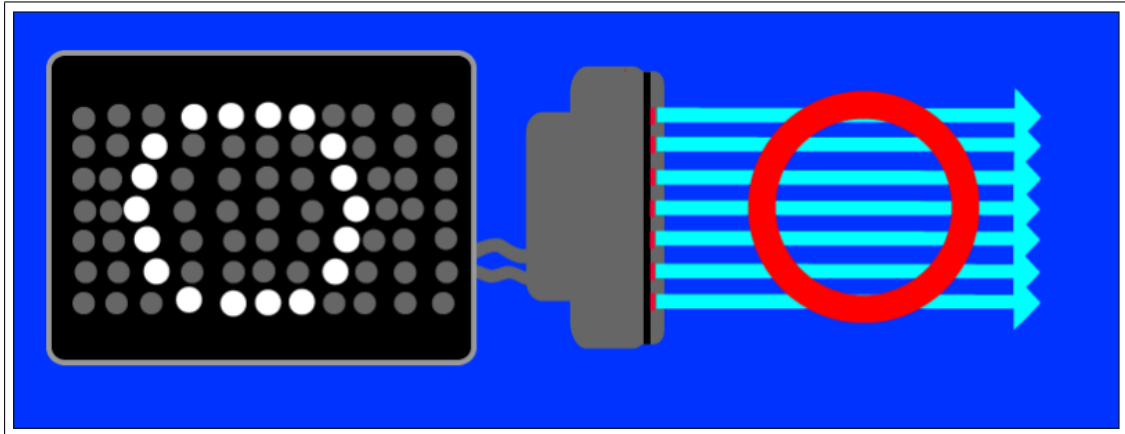
En el Modo B (Modulación de brillo), como se muestra en la figura 3.3, cada espiga de amplitud del Modo A se reemplaza por un punto cuyo mayor o menor brillo representa la amplitud detectada; es decir, el brillo es proporcional a la ecogenicidad. De esta forma los ecos más intensos producen puntos más brillantes y representan estructuras con mayor ecogenicidad sobre la línea horizontal. La ubicación del punto respecto a una línea de referencia determina la distancia entre la estructura estudiada y el transductor.

### 3.2.3 Modo B-escaneado

En la práctica clínica actual los transductores no usan una sola **Frecuencia de Repetición de Pulsos (FRP)**, sino un rango de frecuencias. Por otra parte, se utilizan transductores con varios cristales, entre 128 y 512. De esta manera, es posible escanear una región de interés específica. En la figura 3.4 se esquematiza e idealiza la imagen detectada por una sonda con 7 cristales. Las 7 líneas de modo B representan la imagen del modo B-escaneado (B-scan en inglés) o modo bidimensional.

### 3.2.4 Direccionalidad y enfoque

En ecografía, y especialmente en ecocardiografía, el tamaño del volumen que es necesario analizar hace inviable una emisión cilíndrica paralela de los pulsos como la



**FIGURA 3.4:** En el modo B escaneado, varios cristales en el transductor forman una imagen bidimensional compuesta por puntos de mayor o menor brillo. El número de cristales en el transductor condiciona la resolución lateral de la imagen

empleada en el ejemplo hipotético, pues requeriría un tamaño de sonda demasiado grande. En consecuencia, se opta por hacer una emisión cónica truncada por el área efectiva de la sonda. Para lograr ese perfil cónico característico, se emplea en la generación de pulsos ultrasónicos cambios selectivos en la dirección y el enfoque de los pulsos emitidos, como se ilustra en la figura 3.5.

Con este propósito, las sondas están compuestas por determinado número de cristales piezoeléctricos para que sea posible, cambiando la fase y la forma de los pulsos en cada cristal, generar perfiles que se propagan en direcciones específicas y se enfocan en una regiones determinadas.

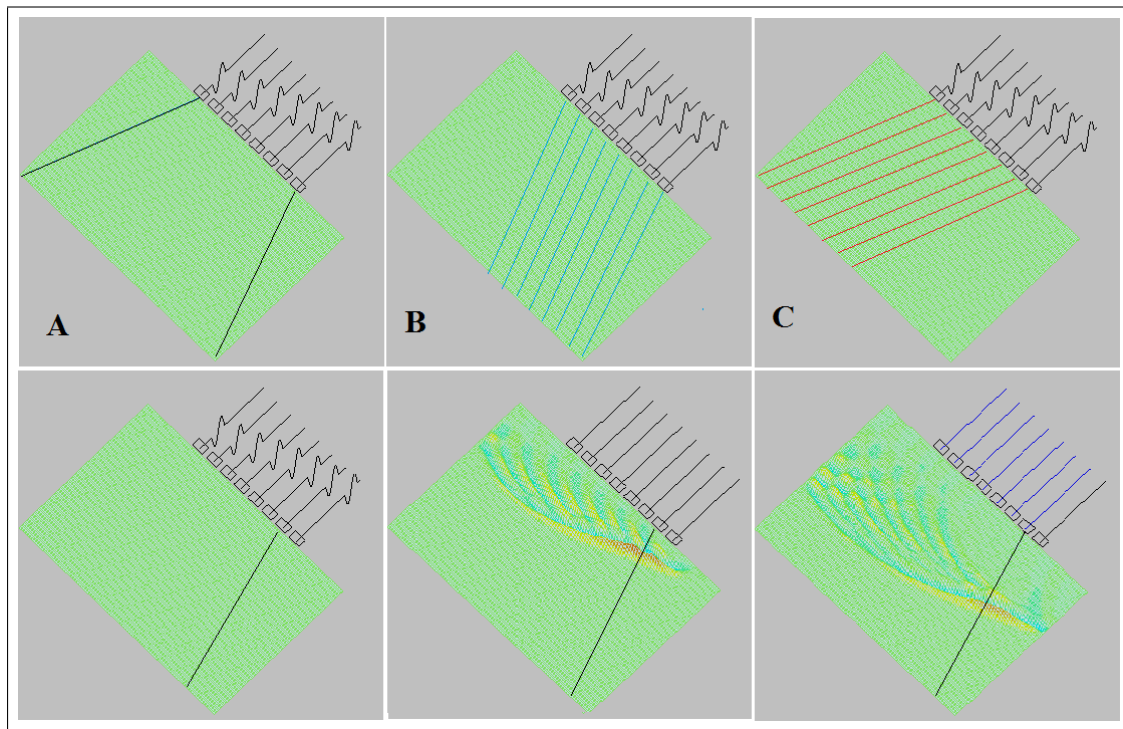
### 3.2.5 Dispersión de pulsos

Cuando una onda encuentra un objeto o cambia de medio en su trayectoria de propagación se dispersa; es decir, cambia su trayectoria de propagación, dependiendo del ángulo de incidencia y el tamaño relativo del objeto o la rugosidad de la interfase, como se muestra en la figura 3.6. Nótese la diferencia en los bordes de los centros dispersores cuando éstos son comparables a la longitud de onda.

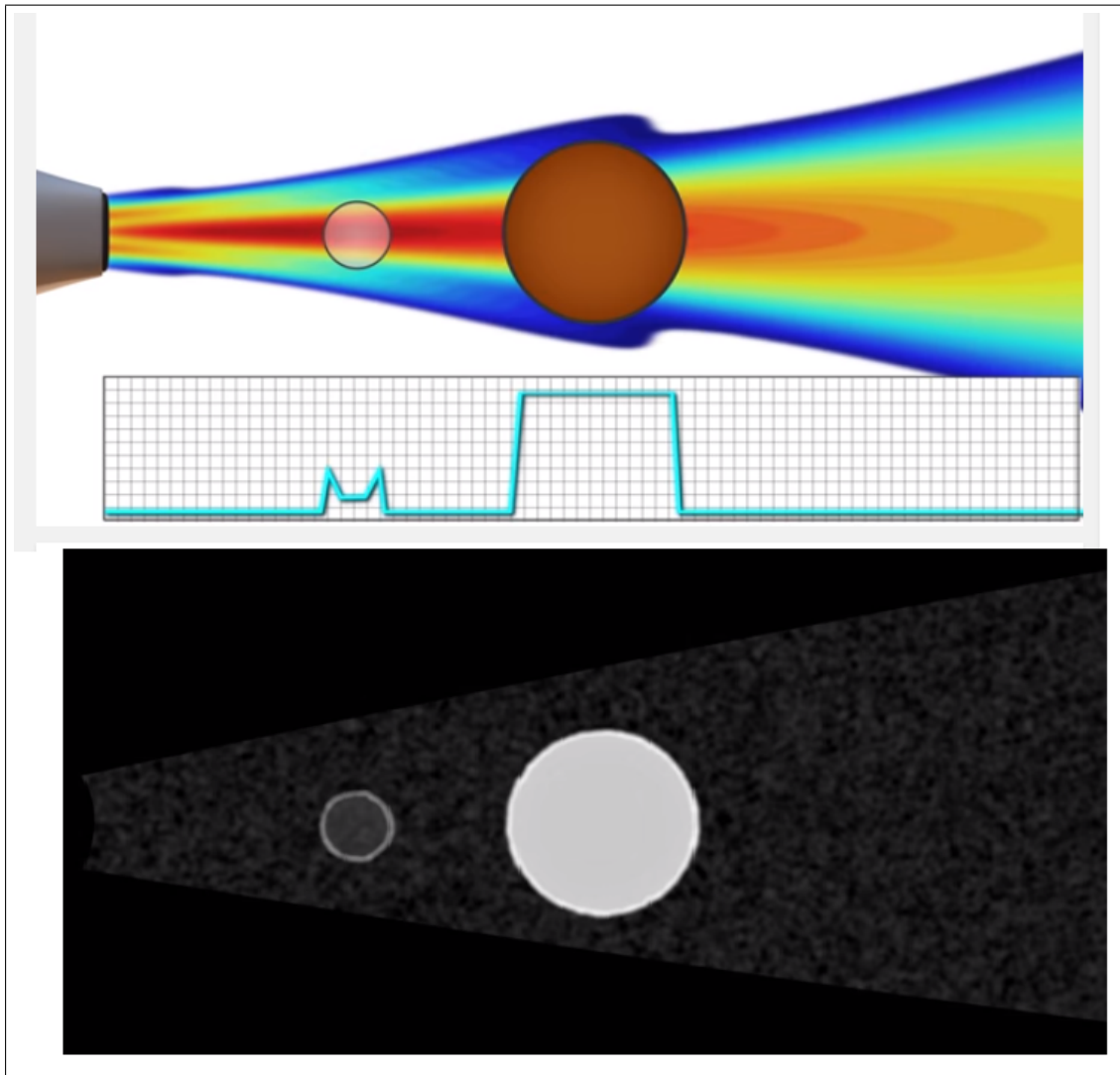
Los tres posibles escenarios, según sea la longitud de onda ( $\lambda$ ) comparada con las dimensiones del objeto ( $\delta$ ) son los siguientes:

- Reflexión especular y refracción.  $\lambda$  mucho menor que las dimensiones del objeto ( $\lambda < 0.1\delta$ ).
- Reflexión difusa.  $\lambda$  comparable a las dimensiones del objeto ( $0.1\delta < \lambda < 10\delta$ ).
- Dispersión Rayleigh.  $\lambda$  mucho mayor que las dimensiones del objeto ( $\lambda > 10\delta$ ).





**FIGURA 3.5:** Dirección y enfoque de pulsos ultrasónicos. Para explorar un mayor volumen con un tamaño de sonda compacto, se genera un perfil cónico truncado por el área efectiva de la sonda (A) enviando pulsos con direcciones transversales complementarias (B y C). Es posible cambiar la dirección de propagación y la región de enfoque de los pulsos ultrasónicos cambiando la fase; es decir, introduciendo retardos selectivos en los pulsos emitidos en cada uno de los cristales. Así es posible explorar volúmenes mayores escogiendo con precisión la dirección y la región de enfoque de los pulsos ultrasónicos, como se muestra en la secuencia inferior de la figura.



**FIGURA 3.6:** Dispersión de pulsos ultrasónicos. Cuando una onda encuentra un objeto (centro dispersor) o experimenta un cambio de medio en su trayectoria de propagación se dispersa: cambia su dirección de propagación. La dispersión está en función del tamaño relativo a la longitud de onda del centro dispersor según tres escenarios posibles. El patrón difuso característico de las imágenes por ultrasonido se denomina ruido speckle

### Reflexión especular y refracción

En este primer escenario, el pulso es refractado y/o reflejado especularmente dependiendo del ángulo de incidencia y las impedancias acústicas del medio y del objeto detectado; de acuerdo con la ley de refracción/reflexión o ley de Snell, como se aprecia en la figura 3.7. Aunque esta ley surgió en el contexto de la óptica geométrica, es una ley aplicable a cualquier proceso ondulatorio cuando la interface dispersora es suficientemente homogénea (Díaz-Rodríguez, Garrido-Chamorro, and Castellano-Alarcón, 2007, Seagar and Liley, 2002).

### Reflexión difusa

Cuando la longitud es comparable a las dimensiones del centro dispersor o a la rugosidad de la interfase, ocurre la dispersión difusa, en la cual el pulso se dispersa en todas las direcciones de forma aleatoria, como se ilustra en la figura 3.8.

### Dispersión de Rayleigh

El tercer escenario (figura 3.9) corresponde a la dispersión Rayleigh: dispersión difusa de baja intensidad producida por partículas muy pequeñas comparadas con la longitud de onda y es la que ocurre sobre todo en las células sanguíneas. El tamaño promedio de las células sanguíneas es de 7 micras, que comparado con la longitud de onda de ultrasonido a 5 Mhz de 300 micras, resulta en una relación aproximada de 1:40. Como resultado de este tipo de dispersión, la sangre presenta un aspecto granuloso debido a la dispersión aleatoria de baja intensidad en todas las direcciones.

El análogo óptico más cercano a nuestra experiencia es la dispersión Rayleigh de la luz blanca solar: el color azulado del cielo en la mayor parte de las horas del día ocurre cuando la luz tiene una incidencia por debajo de 90 grados que hace que las frecuencias altas se dispersen en ángulos más pequeños que las bajas frecuencias. Hacia el atardecer puede apreciarse un corrimiento al rojo en el color del cielo i.e. hacia las bajas frecuencias cuando el ángulo de incidencia supera cierto umbral; es decir, la dispersión Rayleigh es fuertemente dependiente de la frecuencia, pero en el caso del ultrasonido al tener una banda reducida de frecuencia resulta en una dispersión difusa de baja intensidad.

#### 3.2.6 El ruido speckle

Debido a la aleatoriedad de la localización, el tamaño y la ecogenicidad de las microestructuras anatómicas, la imagen obtenida presenta un aspecto granular aleatorio característico denominado ruido speckle, Hiremath, T., and Badiger, 2013. Este patrón difuso aleatorio es característico de toda imagen generada a partir de ondas coherentes y en el caso de la ecografía se origina en la dispersiones difusa y Rayleigh que tienen lugar en los centros dispersores que conforman la micro-estructura anatómica de los

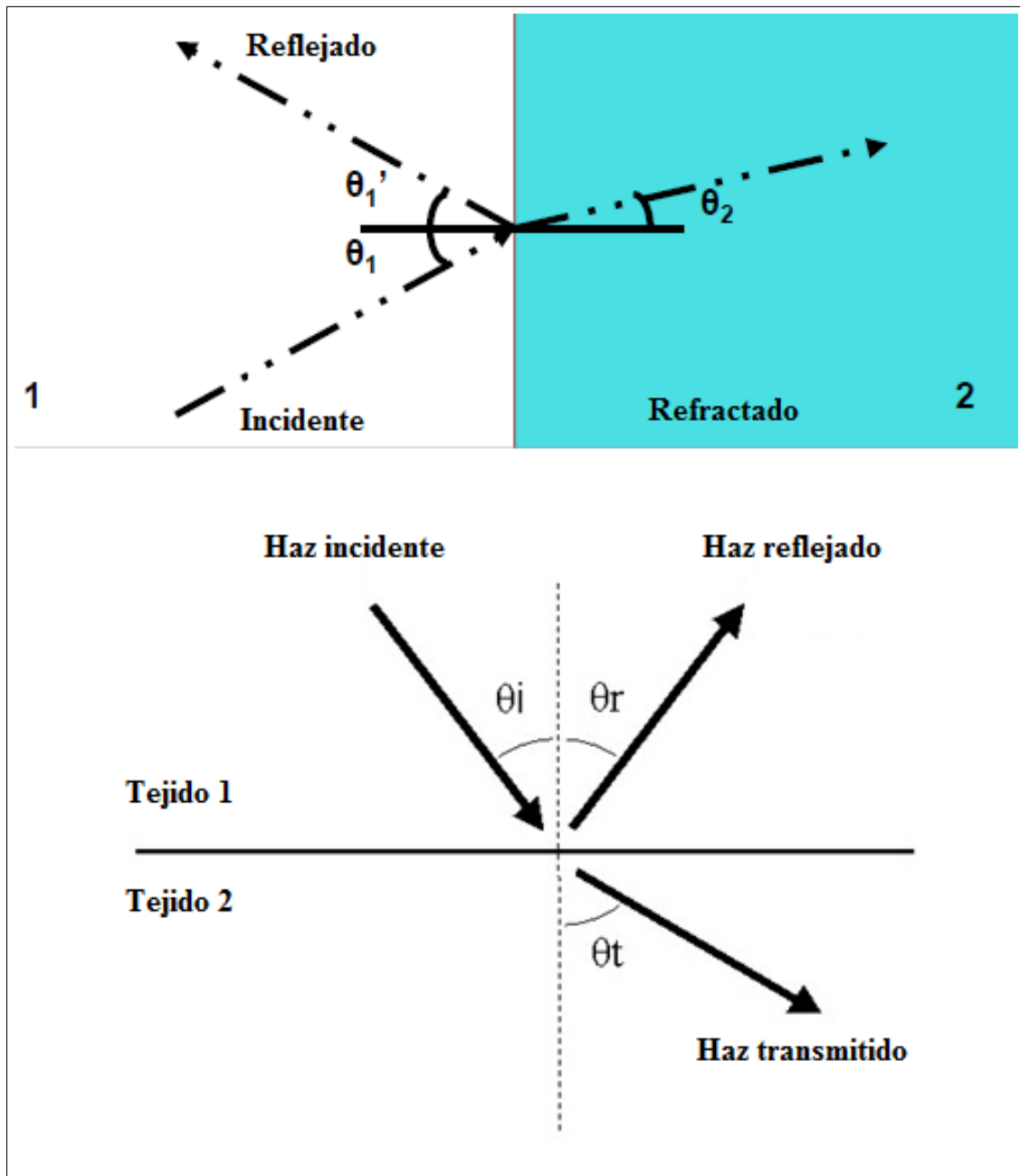
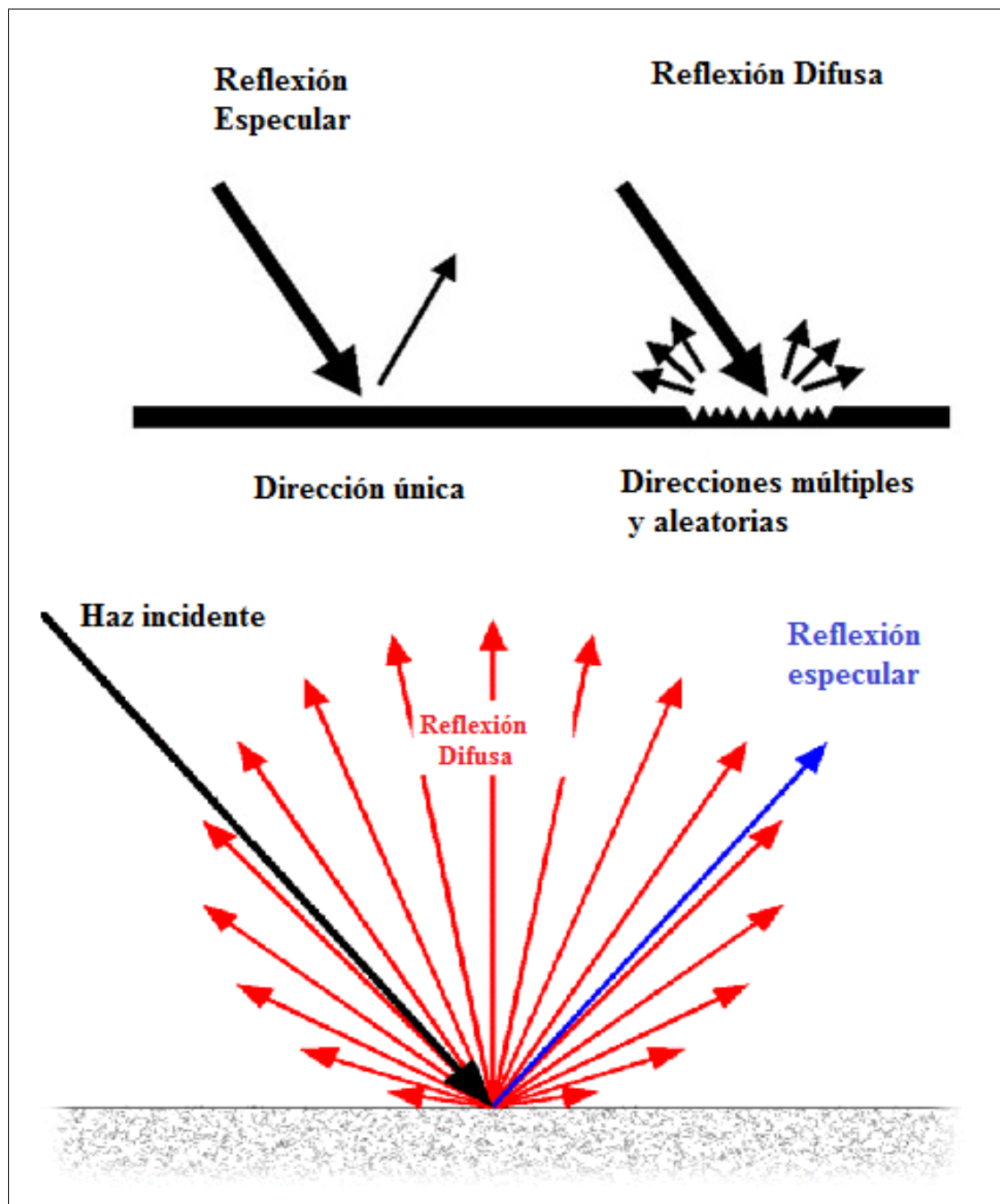
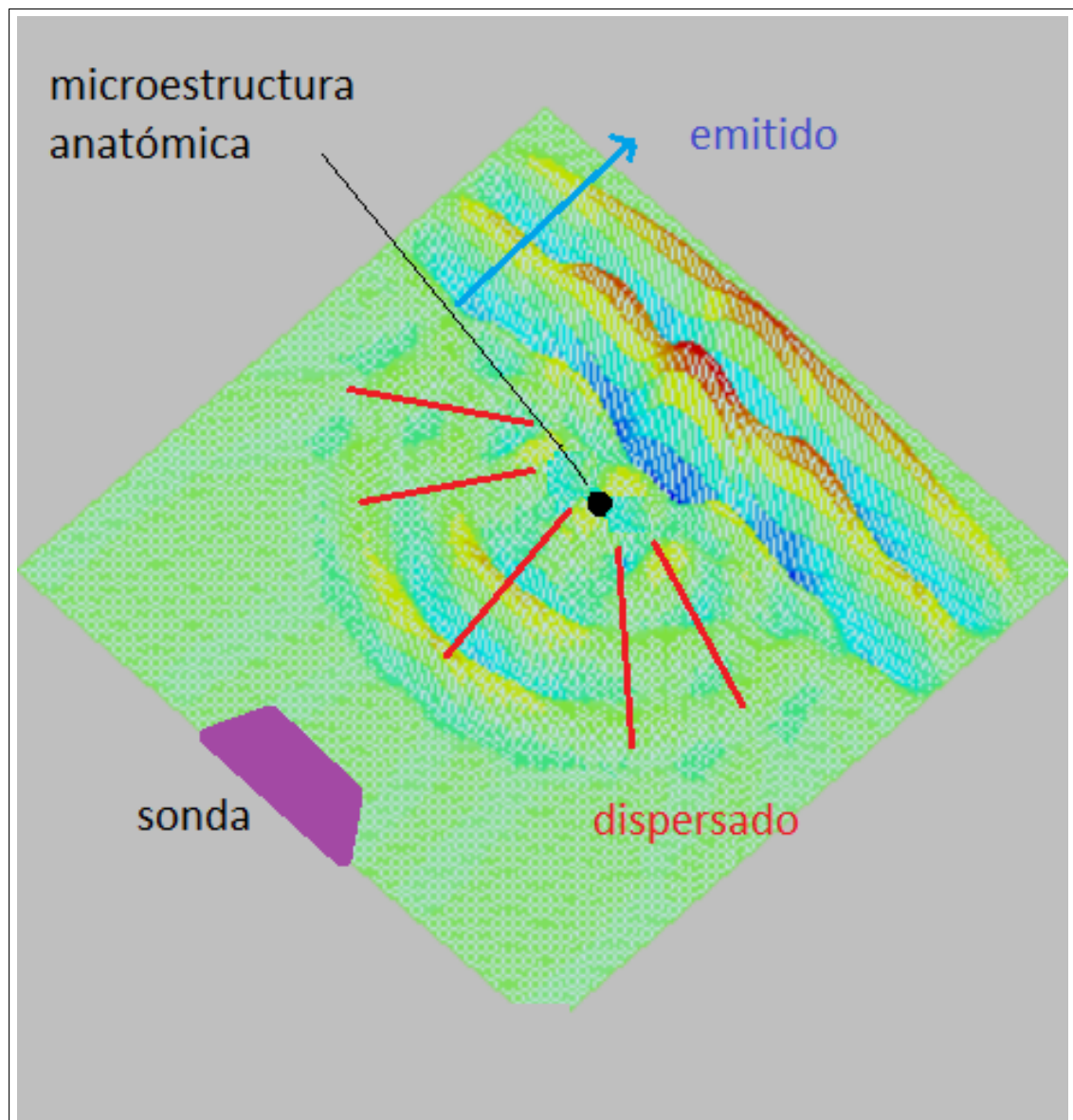


FIGURA 3.7: Refracción y reflexión especular de pulsos ultrasónicos. Cuando la longitud de onda del pulso ultrasónico es mucho menor que las dimensiones del objeto (o la interfase entre dos medios) ocurre una reflexión / refracción especular según la ley de Snell, válida para la dispersión de cualquier tipo de onda

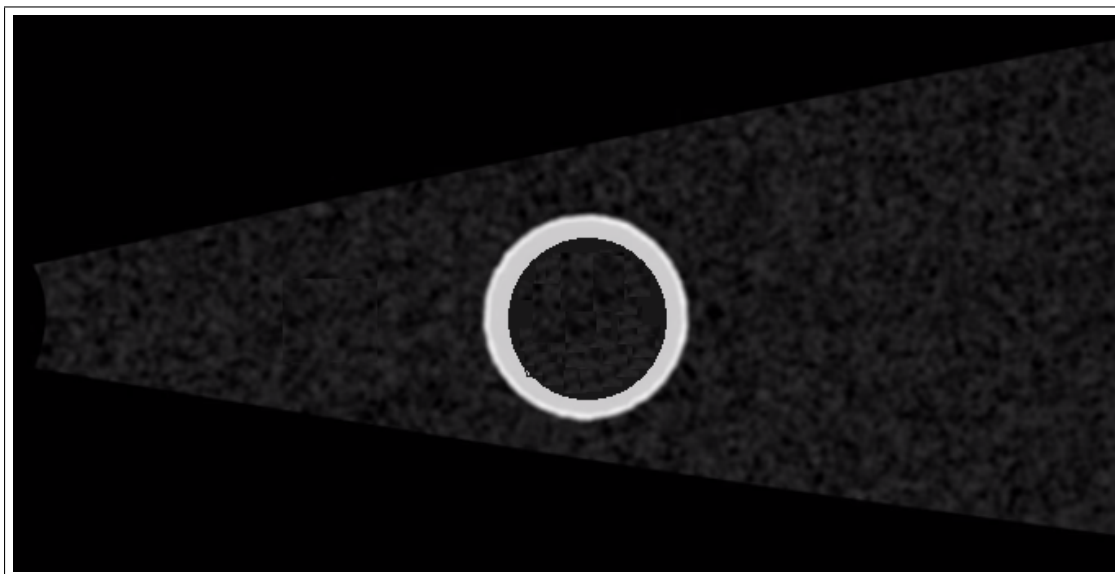


**FIGURA 3.8:** Reflexión y dispersión difusas de pulsos ultrasónicos. Cuando la longitud de onda del pulso ultrasónico es comparable a las dimensiones del objeto o a la rugosidad de la interfase entre dos medios, ocurre una reflexión / dispersión difusas, es decir el pulso se dispersa aleatoriamente en todas las direcciones.



**FIGURA 3.9:** Dispersión Rayleigh de pulsos ultrasónicos. Cuando la longitud de onda del pulso ultrasónico es mucho mayor a las dimensiones del objeto/centro dispersor, el pulso se dispersa aleatoriamente en todas las direcciones





**FIGURA 3.10:** Simulación de una imagen por ultrasonido. Debido a la aleatoriedad de la localización, el tamaño y la ecogenicidad de las microestructuras anatómicas, una imagen simulada, de la hipotética estructura anular de ejemplo, más realista presenta un aspecto granular aleatorio característico denominado ruido speckle.

tejidos insonorizados. Para el caso ecocardiográfico, el ruido speckle se estudiará en detalle en el próximo capítulo.

Una imagen más realista de la hipotética estructura anular de ejemplo (figura 3.4) se muestra en la figura 3.10. Esta imagen simulada corresponde a suponer microestructuras muy pequeñas comparadas con la longitud de onda dentro de la estructura anular detectada cuyas dimensiones son mucho mayores a la longitud de onda ultrasónica y que a su vez se encuentra inmersa en un tejido formado por microestructuras comparables con la longitud de onda. Como ya se indicó, las dispersiones difusas y Rayleigh son el origen del ruido speckle.

### 3.2.7 Reflexiones especulares y componente coherente

En el caso ecocardiográfico, debido a la regularidad de las fibras miocárdicas, puede ocurrir que el patrón regular de las fibras musculares dé lugar a una componente coherente (pues depende de la relación entre separación de las fibras y longitud de onda), que indistinguible de una fuerte reflexión especular, fruto de la interferencia constructiva de los pulsos reflejados como se ilustra en la figura 3.11.

## 3.3 El procesamiento electrónico de las señales

Los ecos reflejados llegan en momentos distintos según la distancia recorrida y el tiempo empleado para recorrerla. Los equipos deben diseñarse para calcular la distancia a la

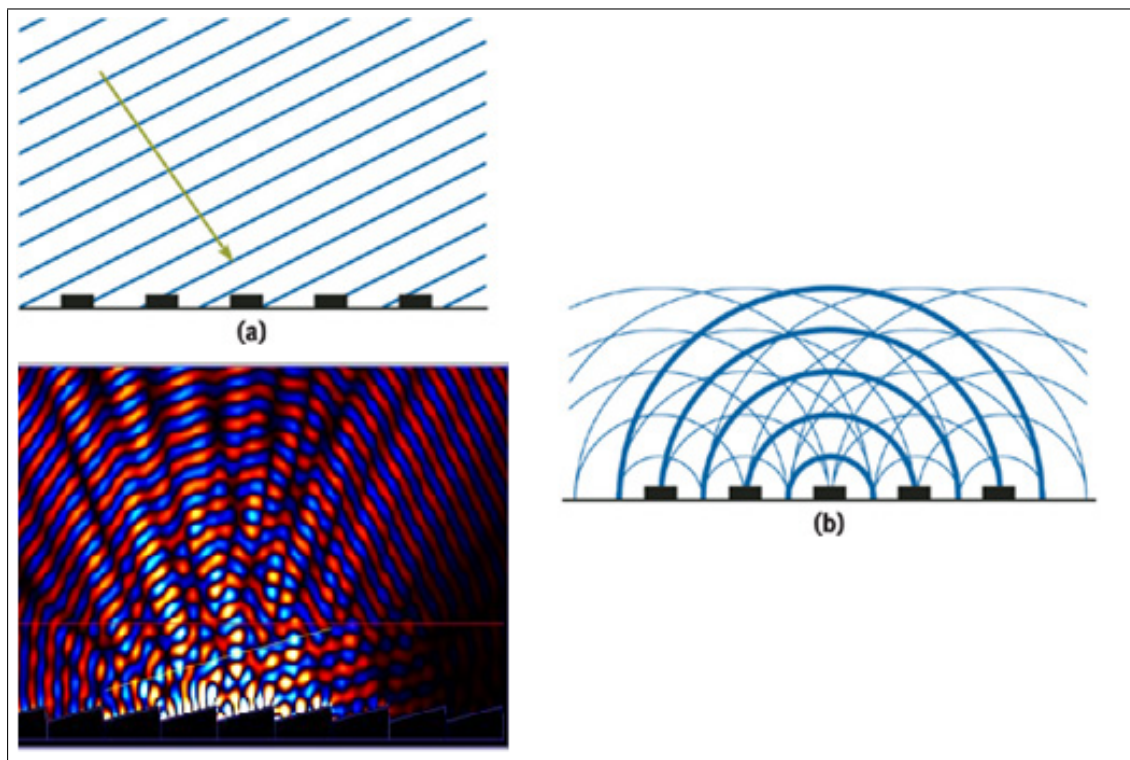


FIGURA 3.11: Interferencia constructiva y componente coherente. Debido a la regularidad de las fibras miocárdicas, puede ocurrir que el patrón regular de las fibras musculares dé lugar a una componente coherente, que no es distinguible de una fuerte reflexión especular, fruto de la interferencia constructiva de los pulsos reflejados.



que se encuentran las estructuras basándose en la velocidad en que se transmite el sonido (se supone conocida) y de esta forma generan una imagen a lo largo de la línea de exploración del haz ultrasónico. Adicionalmente, la velocidad del pulso ultrasónico se incrementa con la densidad del medio en que se propaga y por tanto en su recorrido también se atenúa es decir, una parte de esta energía se disipa en forma de calor y/o la energía emitida se distribuye en todo el frente de onda que aumenta con la propagación de los pulsos. Como consecuencia se diseñan diferentes circuitos electrónicos para compensar las posibles distorsiones debidas a los efectos físicos implicados en el proceso.

Una imagen ecocardiográfica real presenta una dispersión estadística (varianza) muy elevada en las amplitudes que forman la imagen, por lo que se hace necesario adaptar adecuadamente el rango dinámico de las amplitudes detectadas al rango dinámico de la pantalla de visualización, como se expone en el siguiente apartado.

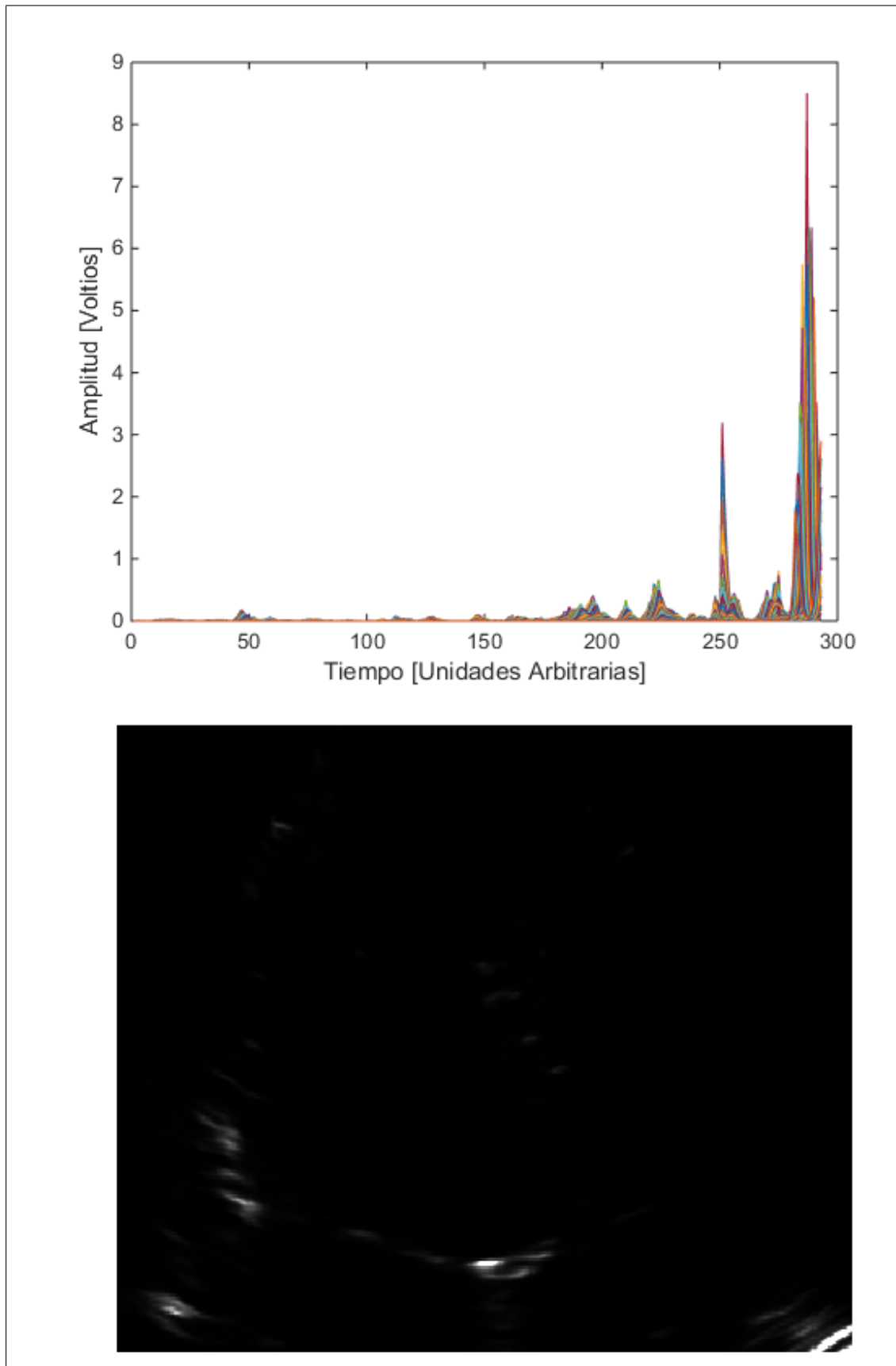
### 3.4 Compresión logarítmica

La señal de ultrasonido que se refleja en las diferentes estructuras anatómicas puede tener grandes variaciones en la amplitudes detectadas debido a que las microestructuras anatómicas tienen diferente tamaño, localización y ecogenicidad. En consecuencia, las amplitudes pueden variar típicamente en un rango de 1.000.000 a 1. En la figura 3.12 se aprecian las líneas A de una ecocardiografía típica detectadas en el transductor y la correspondiente imagen formada por el conjunto de líneas A cuando se visualizan en una pantalla convencional de 256 niveles de gris, asignando un brillo 0 a la amplitud mínima detectada y un brillo 255 a la amplitud máxima (Tucci, 2007) .

El aspecto que presenta la imagen visualizada no es el óptimo debido a que es necesario adaptar adecuadamente el rango de variación de las amplitudes detectada, o **Rango Dinámico de Amplitudes (RDA)**, al **Rango Dinámico de Visualización (RDV)**, con el fin de apreciar óptimamente las estructuras que forman la imagen. Tal adaptación se realiza haciendo inicialmente un estudio estadístico de la señal detectada. En la figura 3.13 se presentan los histogramas en diferentes regiones para la amplitud.

Como resultado de este estudio se determina que la distribución de amplitudes conserva cualitativamente su forma exponencial ante el cambio de escala y además el RDA está entre un valor mínimo de 0.000170 Voltios (decenas de micro-voltio) hasta un valor máximo 8.5 voltios. Sin pérdida de generalidad se usará el intervalo [0.0001, 10] es decir una relación 100.000 : 1. El proceso de adaptar el RDA al RDV se hace en tres pasos:

- Compresión logarítmica. Al extraer el logaritmo de las amplitudes el RDA pasa a un **Rango Dinámico de Amplitudes en decibelios (RDAdB)** y se comprime al intervalo [-4,1]. Es decir, tiene una extensión de 5.



**FIGURA 3.12:** Rango dinámico y visualización. Líneas A detectadas en la sonda con 512 cristales (arriba) que forman la Imagen visualizada en un monitor estándar de 256 niveles de gris (abajo). Puede apreciarse que el rango dinámico de las amplitudes es mucho mayor que el de visualización por lo que no se pueden apreciar correctamente las estructuras anatómicas. Esto motiva la compresión logarítmica

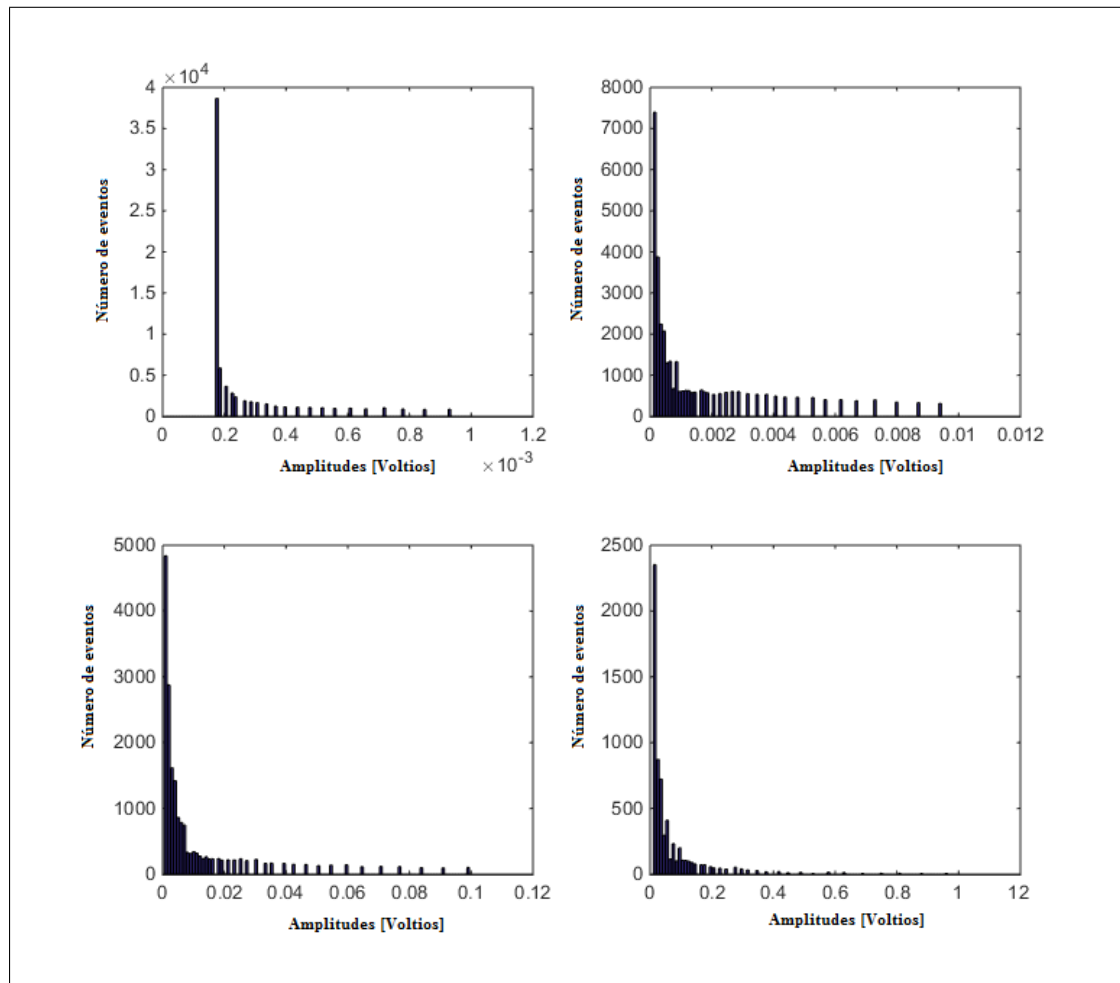


FIGURA 3.13: Rango dinámico de amplitudes RDA e Histogramas de las amplitudes detectadas. Debido a la extensión en cuatro décadas del RDA con  $A_{min}=170$  microvoltios y  $A_{max}=8.7$  Voltios, el intervalo se subdivide en 4 regiones de 100 niveles con el fin de cubrir todo el RDA.

- Amplificación. Al multiplicar el RDAdB por un factor 50 el RDAdB se amplía al intervalo  $[-200, 50]$ . Es decir, tiene una extensión de 250, la misma extensión que el RDV.
- Corrección de nivel cero. Al hacer una corrección agregando un nivel de 200 al RDAdB, el nivel cero pasa de -200 a 0. El rango RDAdB coincide ahora con el RDV.

Matemáticamente, este proceso es equivalente a resolver el sistema de ecuaciones con dos incógnitas [3.1](#), en el que  $D$  es el factor de amplificación asociado al brillo y  $G$  es la corrección de nivel cero asociado al contraste.

$$D \cdot \log(A_{min}) + G = 0 \quad (3.1a)$$

$$D \cdot \log(A_{max}) + G = 255 \quad (3.1b)$$

Puede apreciarse que se trata de escoger los parámetros  $D$  y  $G$  para hacer coincidir el rango dinámico de la señal detectada  $[A_{min}, A_{max}]$  en el transductor con el rango dinámico de la pantalla de visualización  $[0, 255]$ . Desde un punto de vista estadístico, se traduce a una representación los histogramas en escala logarítmica como se muestra en la figura [3.14](#).

Al aplicar la compresión/amplificación logarítmica a las líneas  $A$  detectadas para visualizarlas óptimamente se obtiene la imagen  $B$ -escaneada (bidimensional) con compresión logarítmica (log-compressed B-scan image en inglés) que se muestra en la figura [3.15](#).

Cada fabricante usa valores para los parámetros de la compresión logarítmica en función de las amplitudes máxima y mínima detectadas; en los entornos clínicos estos parámetros los ajusta el personal sanitario que realiza las exploraciones atendiendo a las necesidades diagnósticas del examen. Por tanto, son diferentes en cada fabricante, en cada equipo y en cada estudio; es decir, sus valores son irrelevantes para la práctica clínica por lo que en general son desconocidos. De esta manera, las imágenes visualizadas en los entornos clínicos han sido tratadas previamente para su óptima visualización en una pantalla con 256 niveles de gris.

Este tratamiento de las amplitudes de las señales ultrasónicas permite mediante los controles del equipo ultrasónico (ecocardiógrafo) poder modificar el brillo y el contraste de las imágenes a fin de resaltar estructuras de baja ecogenicidad con el cambio del brillo, así como también poder definir mejor los bordes mediante el cambio del contraste. El ojo humano tiene capacidad de discriminar mejor, cuando visualiza escala de grises, las regiones más oscuras que las regiones con tonalidades más claras.

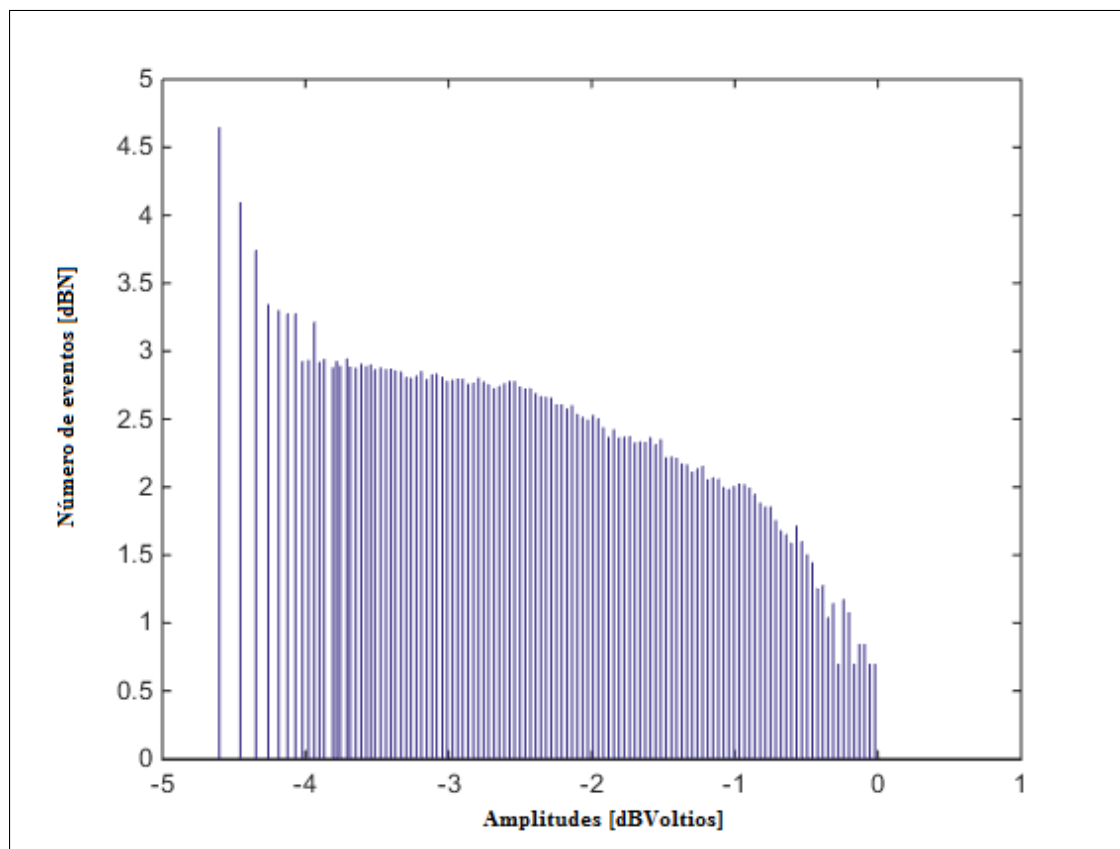
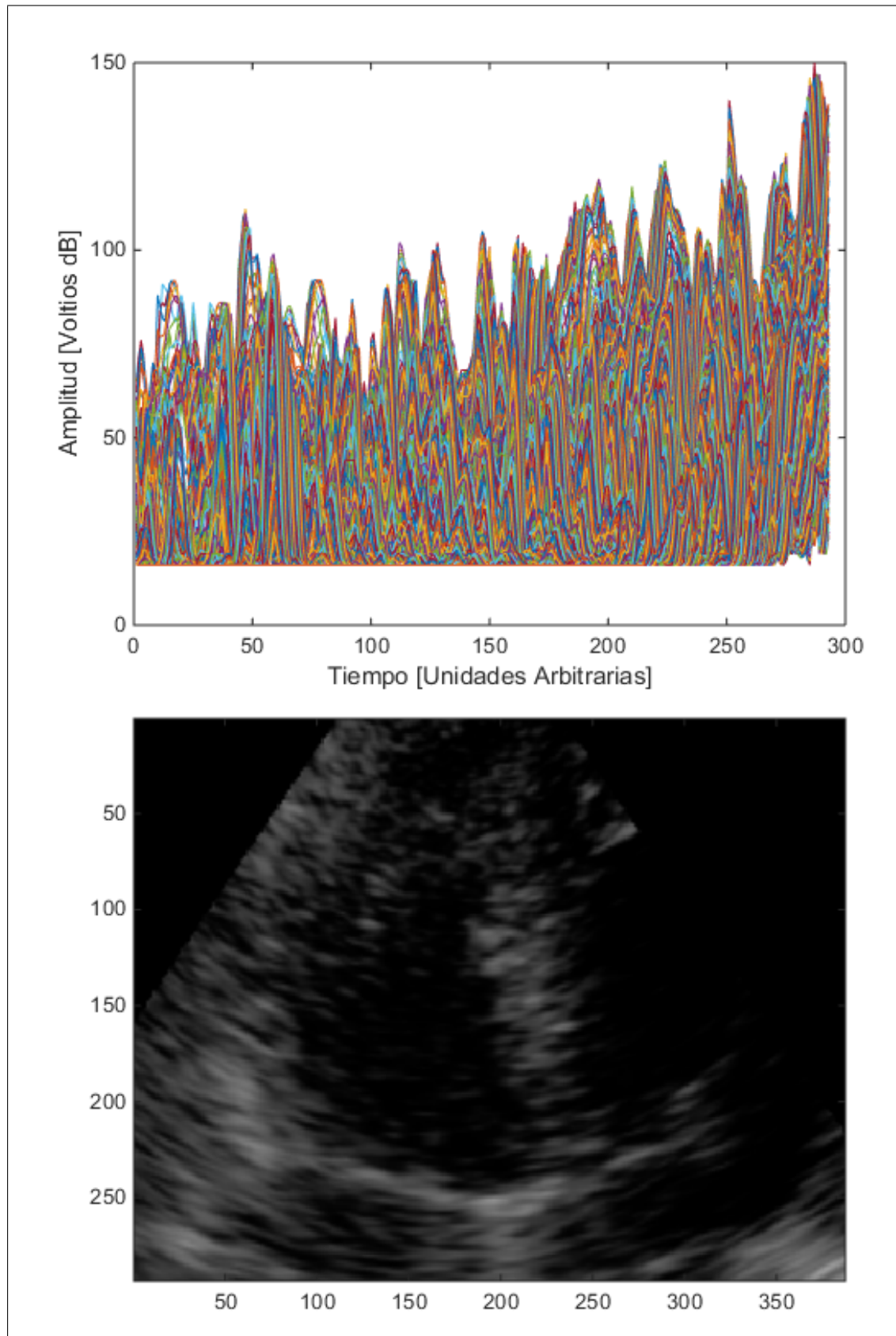


FIGURA 3.14: Rango dinámico de amplitudes en decibelios RDAdB. Representación del histograma de las amplitudes detectadas en escala logarítmica con 250 niveles tanto en amplitudes como en frecuencias de histograma.



**FIGURA 3.15:** Imagen B-escaneada (bidimensional) con compresión logarítmica. Las líneas A se comprimen logarítmicamente y forman la imagen B-escaneada bidimensional con compresión logarítmica. Nótese cómo las diferentes estructuras ahora pueden apreciarse mejor.

### 3.5 Segmentación de Imágenes.

Se entiende por segmentación al proceso dividir artificialmente (es decir usando algoritmos matemático-computacionales) una imagen en las diferentes regiones que la componen. Las regiones son zonas de la imagen que tienen interés atendiendo a propósitos específicos; en el caso de la FE el objetivo de la segmentación es distinguir el ventrículo izquierdo de las demás regiones cardíacas: músculo y endocardio. Equivalentemente, en ecocardiografía, la segmentación puede definirse como el proceso de distinguir y diferenciar el endocardio usando algoritmos matemático-computacionales.

Los métodos de segmentación de las imágenes han evolucionado con el tiempo y la clasificación es variada, se describen brevemente los más usados (Pham, Xu, and Prince, 2000, Prasantha et al., 2010, Erdt, Steger, and Sakas, 2012):

- Umbralización.
- Crecimiento de región.
- Detección de bordes.
- Contornos deformables o activos.

#### 3.5.1 Umbralización.

Este método consiste en comparar el nivel de intensidad que tiene cada pixel con un valor umbral que ha sido previamente especificado por el operador.

#### 3.5.2 Crecimiento de región.

En este método se toman aquellos pixeles que tiene un determinado criterio de similitud o semejanza lo que permitirá organizar la imagen por regiones. Para ello el operador da un valor a un punto determinado llamado “semilla”, y mediante un proceso iterativo se van reconociendo los pixeles semejantes a este valor para conformar una región similar que será para la siguiente “semilla” y así sucesivamente. El proceso se detendrá cuando en la iteración se fije un criterio para los pixeles que no concuerden.

#### 3.5.3 Detección de bordes.

El método trata de optimizar la detección de aquellos lugares de la imagen que cambian bruscamente de intensidad y/o brillo. De esta manera, los algoritmos utilizan tales cambios para resaltarlos aun más. Cuanto más abruptos sean los cambios de intensidad, es posible delimitar mejor los bordes de la región de interés.

### 3.5.4 Contornos deformables

Han aparecido en tiempos más recientes otras técnicas de segmentación que son muchos más precisas en delimitar regiones de una imagen y que genéricamente se conocen como contornos deformables o contornos activos. El propósito de esta modalidad de segmentación es poder diferenciar los bordes o fronteras de un determinado objeto del fondo y del resto de los objetos que conforman la imagen, usando información a priori de los objetos presentes en la imagen. Estas técnicas de contornos deformables/activos son más versátiles y potentes. En el capítulo 5 se hace una exposición más detallada de este enfoque de segmentación.

## 3.6 Conclusiones

La generación de la onda ultrasónica y su reflexión de las estructuras anatómicas es un proceso complejo que permite filtrar y procesar la señal del transductor con el fin de visualizar la imagen para su análisis e interpretación clínica. La imagen obtenida en una pantalla de tonalidades de grises es el resultado de diversos procesos que incluyen la compresión logarítmica debido a la gran amplitud del rango de las amplitudes recibidas. Con este procesado, la segmentación de la imagen ecocardiográfica se fundamenta habitualmente en filtrar y descartar el ruido secundario generado por la dispersión de microestructuras tan pequeñas como las células miocárdicas, denominado el ruido speckle.





## Capítulo 4

# Caracterización estadística del ruido speckle

En el capítulo 3 se hizo una descripción del proceso de detección y visualización de una imagen por ultrasonido, que se ha esquematizado en la figura 4.1

El objetivo de este capítulo es explicar el proceso de formación del ruido speckle, su caracterización estadística y las implicaciones de la compresión logarítmica en la caracterización estadística del ruido speckle.

### 4.1 Formación del ruido speckle

Considérese inicialmente la visualización de dos centros dispersores como se muestra en la figura 4.2.

Se aprecia que los dos centros dispersores pueden distinguirse con claridad debido a que su separación y dimensiones son mayores que la longitud de onda usada para la visualización. La anterior condición puede entenderse mejor si se considera una comparación con una imagen de microscopía óptica convencional. Cuando se compara la resolución de una imagen de microscopía óptica convencional con la imagen por ultrasonido (figura 4.3) se observa que el patrón borroso (Speckle) se hace más perceptible a medida que aumenta la resolución espacial; es decir, a medida que el tamaño y la separación de los centros dispersores se hacen progresivamente comparables a la longitud de onda, debido a la interferencia entre los haces reflejados.

Este es un fenómeno común a la dispersión de cualquier tipo de ondas coherentes (con componentes dentro de un intervalo de frecuencias reducido como por ejemplo el láser, el radar de apertura sintética, la resonancia magnética nuclear, el ultrasonido, etc.) y está relacionado directamente con la estructura aleatoria del medio en donde se dispersan las ondas a una escala comparable a la longitud de onda incidente. Para entender cómo se origina el speckle, se considera con más detalle la presencia de dos centros dispersores en la trayectoria del haz (figura 4.4).

Se observa que a medida que los centros dispersores se acercan, por debajo del límite de resolución, los pulsos interfieren dando lugar a un patrón aleatorio progresivo.

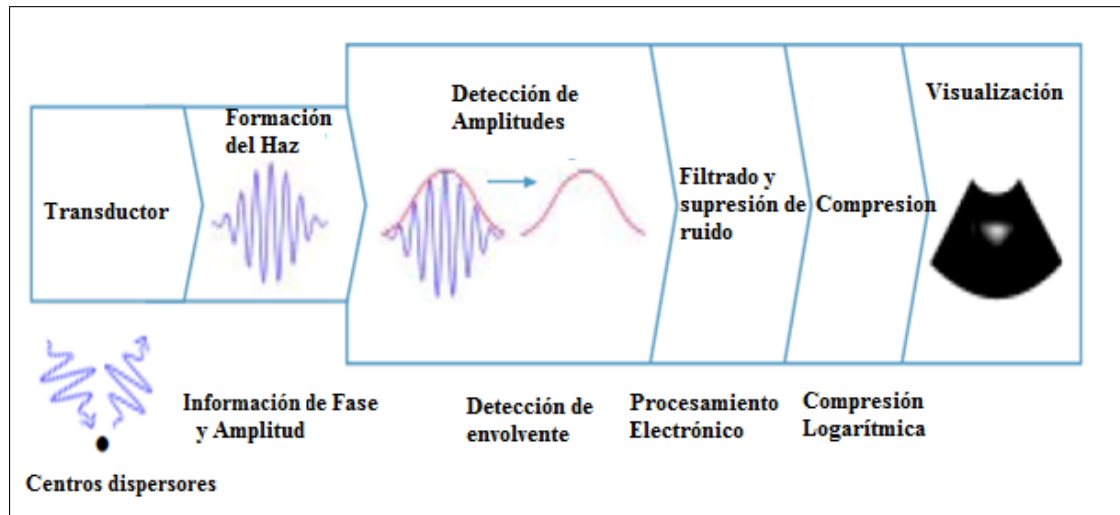


FIGURA 4.1: Proceso esquemático para la Adquisición, tratamiento y visualización de ecografías. Nótese que es necesario un tratamiento adicional para adaptar los rangos dinámicos de la señal y de la pantalla de visualización, i.e. una transformación logarítmica. Tomado de Milkowski et al., 2009

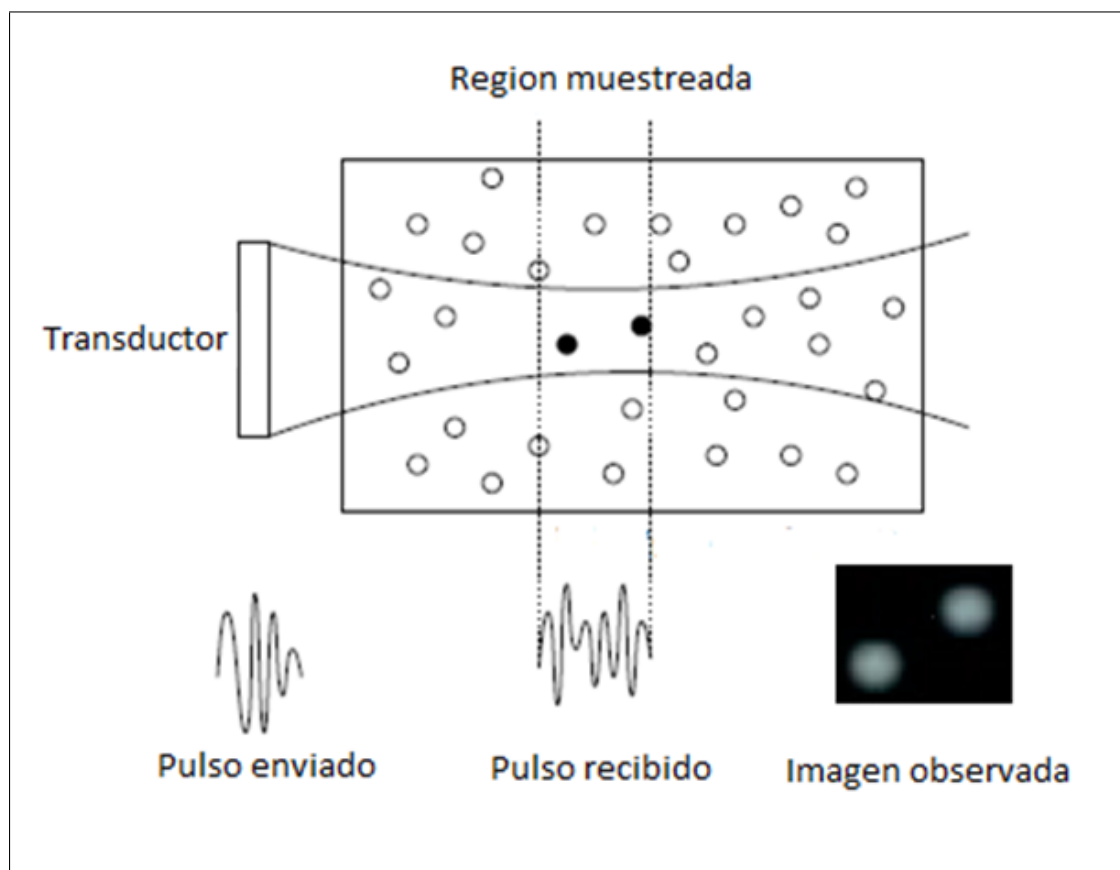


FIGURA 4.2: Detección de amplitudes en un sistema de imágenes por ultrasonido. El pulso enviado es dispersado aleatoriamente en las microestructuras de la región estudiada. Dos estructuras pueden distinguirse si sus dimensiones y separación son mayores que la longitud de onda.

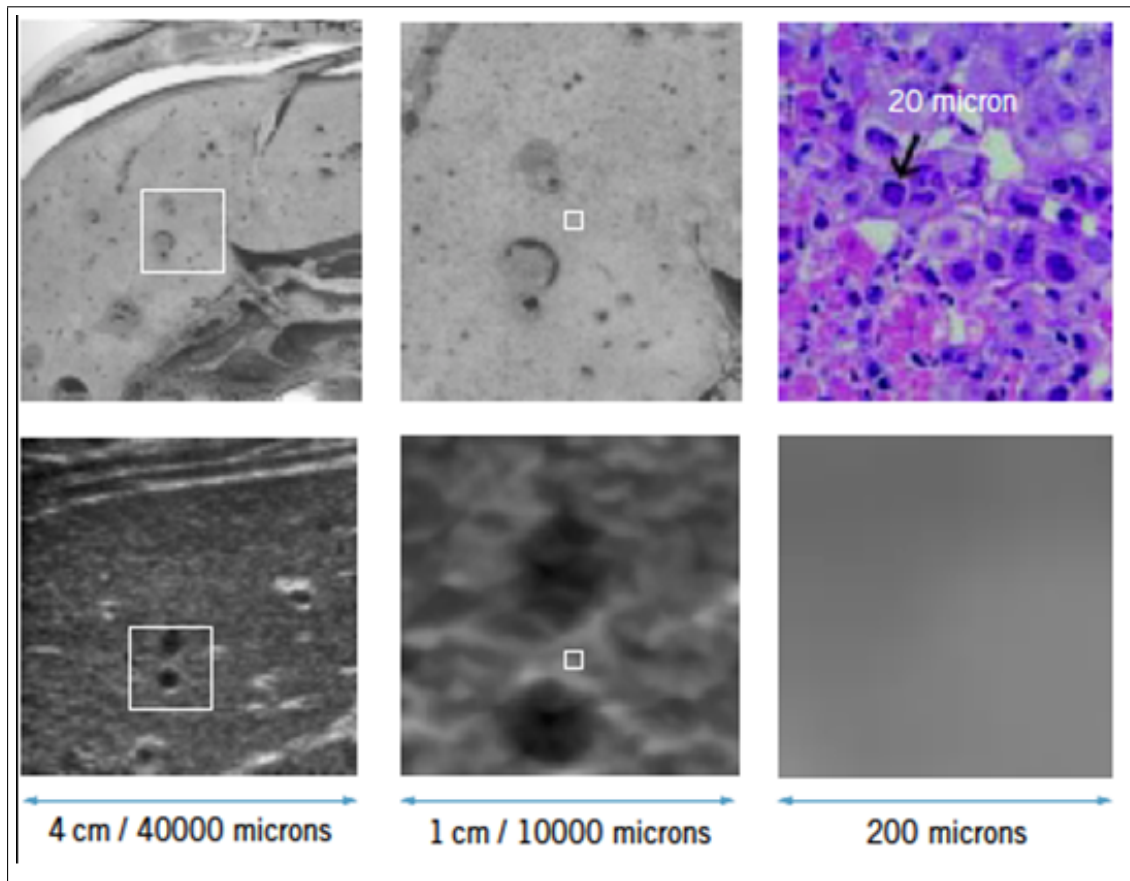


FIGURA 4.3: Comparación entre una imagen de microscopía óptica convencional con una imagen por ultrasonido de aproximadamente la misma zona anatómica. A medida que aumenta la resolución la imagen por ultrasonido se hace más borrosa por la interferencia de los haces provenientes de los centros dispersores. Tomado de Milkowski et al., 2009

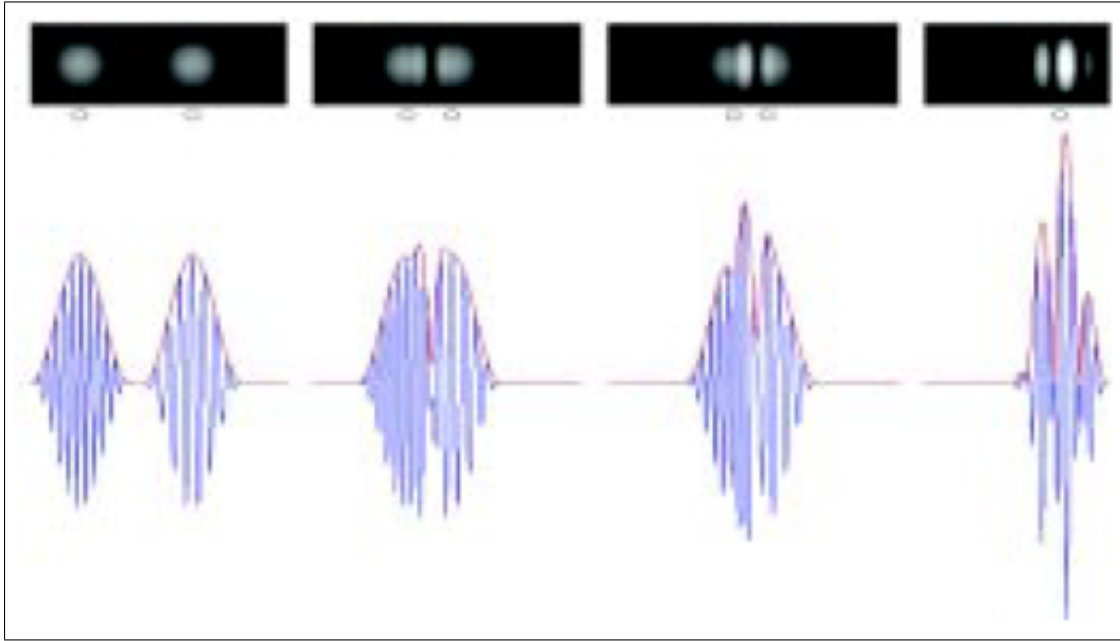


FIGURA 4.4: Señal ultrasónica reflejada cuando la separación entre centros dispersores disminuye. Nótese la interferencia progresiva entre los haces reflejados desde cada centro dispersor. Tomado de Milkowski et al., 2009

Si ahora consideramos la presencia de más centros dispersores (figura 4.5), la amplitud detectada es el resultado de sumar las contribuciones de cada centro dispersor y por tanto la señal reflejada es la suma de un gran número pulsos de onda cuyas amplitudes y fases están distribuidos aleatoriamente. Cada pulso reflejado se representa por un vector cuya magnitud es la amplitud y el ángulo es la fase relativa de cada contribución

Desde el punto de vista matemático, cada contribución aleatoria se representa por su amplitud ( $a_i$ ) y su fase ( $\theta_i$ ); o equivalentemente, por vectores en 2D con magnitud y ángulo que se corresponden con la amplitud ( $a_i$ ) y la fase ( $\theta_i$ ) de cada una de las ondas reflejadas en los centros dispersores del tejido insonorizado cuya suma forma la señal detectada. El vector resultante de esta suma puede expresarse de acuerdo con la ecuación 4.1

$$\mathbf{A} = \sum_{i=1}^N a_i \exp(j\theta_i) \quad (4.1)$$

Esta expresión matemática se interpreta conceptualmente de la siguiente manera: La amplitud detectada  $A$  es el resultado de una suma de vectores aleatorios dado que su amplitud ( $a_i$ ) y fase ( $\theta_i$ ) están distribuidas aleatoriamente.

Como consecuencia de lo anterior, cada elemento de la imagen, o pixel, está formado por una suma aleatoria de ondas con amplitud y fase distribuidas idénticamente como se muestra en la figura 4.6

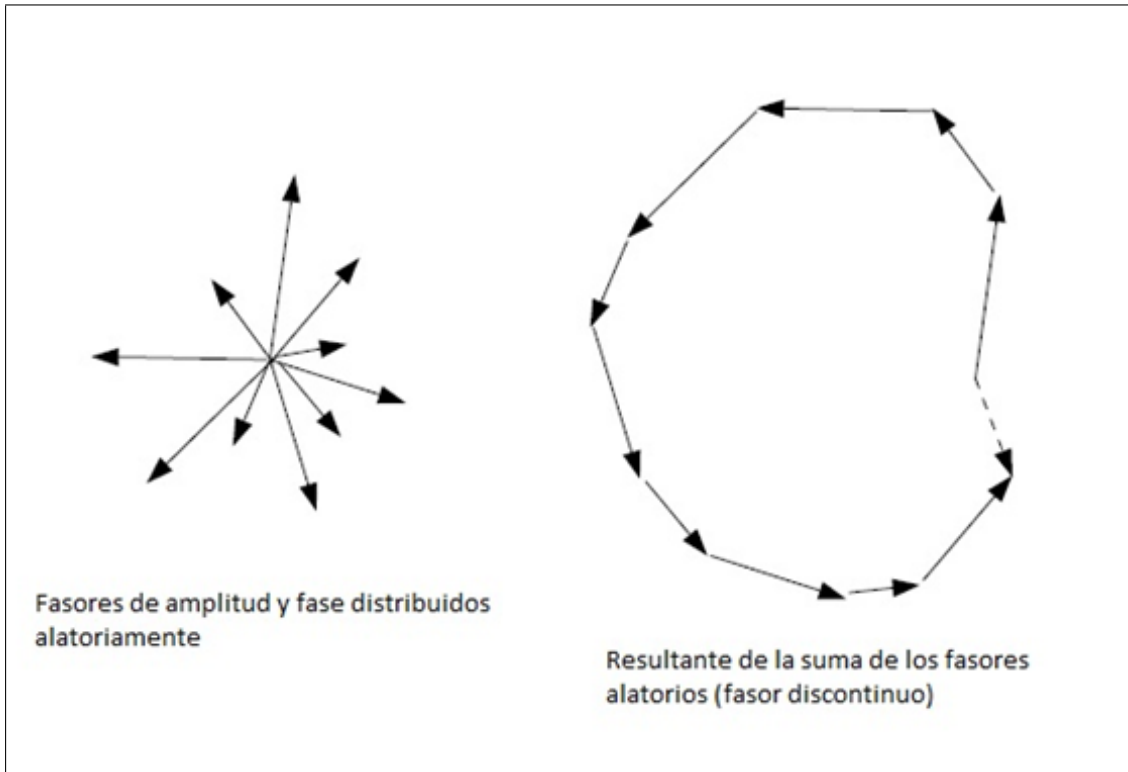


FIGURA 4.5: Señal ultrasónica reflejada cuando aumenta el número de centros dispersores.

Por tanto, para caracterizar estadísticamente el ruido Speckle se debe dilucidar la siguiente cuestión: cómo se distribuye estadísticamente la variable aleatoria cuya muestra es la secuencia de sumas aleatorias  $S_1, S_2, S_3, \dots, S_n$ ?

## 4.2 El teorema central del límite.

Uno de los resultados matemáticos más importantes en el análisis de las sumas de variables aleatorias independientes e idénticamente distribuidas es el **Teorema Central del Límite (TCL)**. Este teorema establece que dada una variable aleatoria  $X$  con una distribución arbitraria de media  $\mu$  y varianza  $\sigma$  finitas; las sumas parciales  $S_n$ , de  $n$  muestras suficientemente grandes de  $X$ , tienen una distribución Normal con parámetros  $n\mu$  y  $n\sigma$ . Es decir,  $S_n$  se distribuye con  $N(n\mu, n\sigma)$ .

Para ilustrar conceptualmente este teorema la figura 4.7 muestra tres imágenes cuyos píxeles están formados con sumas aleatorias generadas a partir de tres distribuciones clásicas, cada una con mil sumandos. Se aprecia que independientemente de la función de distribución de las amplitudes, sus sumas parciales se distribuyen cualitativamente de acuerdo con una distribución normal.

### 4.3 Test de Kolmogorov – Smirnov.

Para estudiar cuantitativamente la similaridad en la distribución de dos series de datos, es necesario contrastar una hipótesis nula:

H0: Las dos series de datos provienen de la misma distribución.

Frente a la hipótesis alternativa:

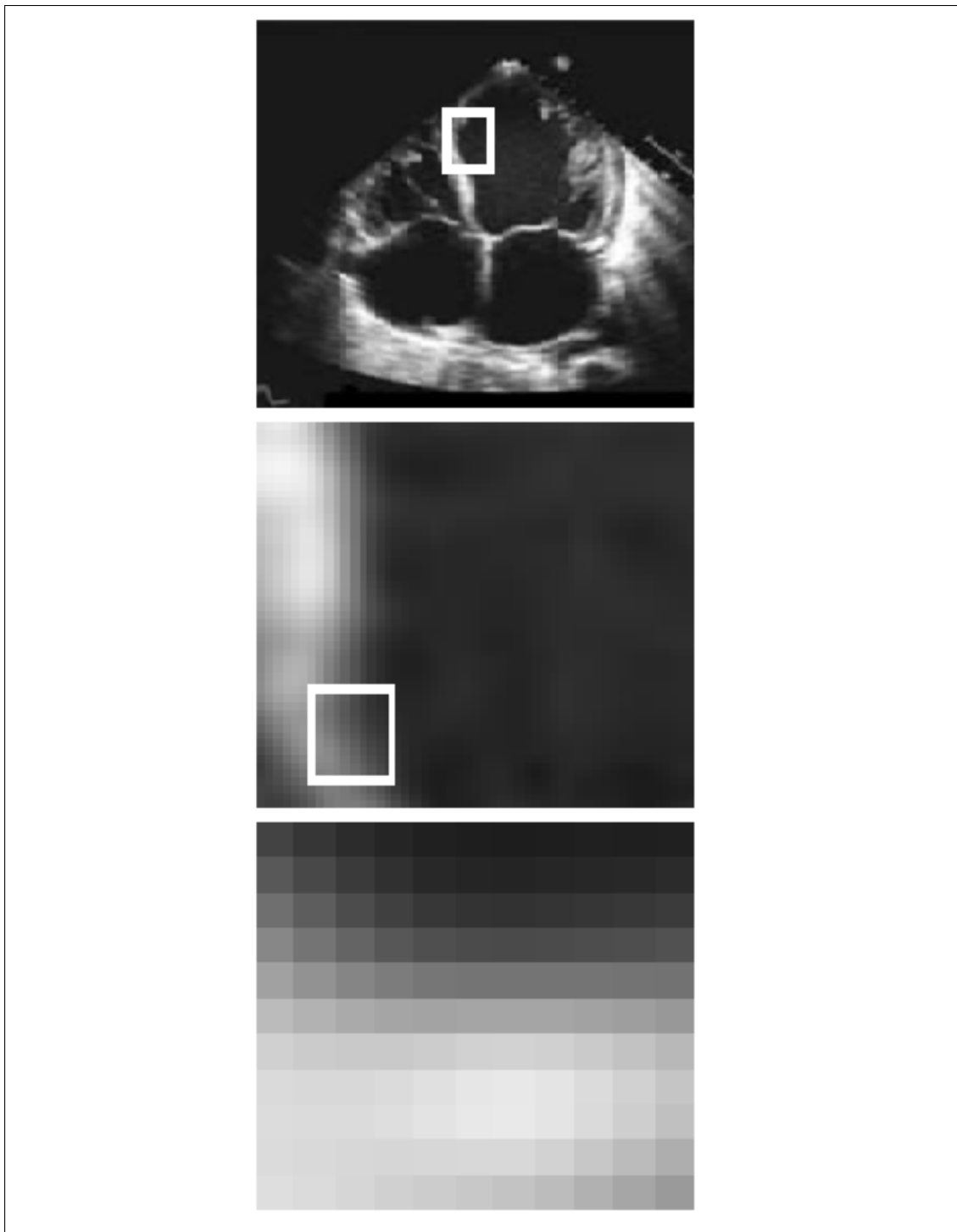
H1: Las dos series de datos provienen de distribuciones distintas.

El test de Kolmogorov – Smirnov permite contrastar las dos hipótesis anteriores de manera cuantitativa y objetiva. Para ello es necesario generar números aleatorios con distribución normal usando programas de computador capaces de generar números aleatorios con una distribución dada. En este caso se usó el generador de números aleatorios de Octave, un software de libre distribución. La distribución normal está determinada por dos parámetros: media y varianza; por tanto se generan números aleatorios con distribución normal cuyos parámetros están determinados por la media y la varianza de cada serie de datos, como se ilustra en la figura 4.8. En dicha figura 4.8 se puede apreciar la similaridad entre los histogramas y las distribuciones empíricas acumulativas (una distribución empírica acumulativa se genera a partir de una serie de datos y proporciona la información pertinente a la probabilidad de que la variable aleatoria sea menor o igual a un valor dado). El test de Kolmogorov – Smirnov promedia las distancias entre las dos distribuciones acumulativas y permite rechazar o aceptar la hipótesis nula con un nivel de significancia del 5% (valor de  $p \leq 0.05$ ). Para los tres casos, la hipótesis nula se aceptó.

Dado que el test de Kolmogorov – Smirnov es poco sensible a los extremos de la distribución, es necesario un test adicional para verificar la hipótesis nula en los extremos (colas) del espacio muestral. Para ello se utiliza otro test de aceptación conocido como el test o distancia de Kullback – Leibler.

### 4.4 Distancia de Kullback – Leibler

Este test se basa en el promedio del logaritmo del cociente entre los histogramas de dos series de datos. Conceptualmente, si dos cantidades son iguales su cociente es uno y por tanto, dado que el logaritmo de uno es cero, cuanto más próxima sea esta distancia a cero, más similares serán las distribuciones. Es decir, al promediar el logaritmo del cociente entre dos distribuciones, es posible obtener una medida de la similaridad en la distribución de dos series de datos. Cuanto más próxima sea tal cantidad a cero, más similares son las dos distribuciones correspondientes a las series de datos. Esta distancia es un valor análogo al valor de  $p$  y es inferior a 0.05 en todos los casos estudiados en este ejemplo.



**FIGURA 4.6:** Cada elemento de la imagen, o pixel, es el resultado de una suma aleatoria de ondas con amplitudes y fases de distribución desconocida. Cada elemento de la imagen se hace visible al realizar ampliaciones sucesivas de la imagen original.



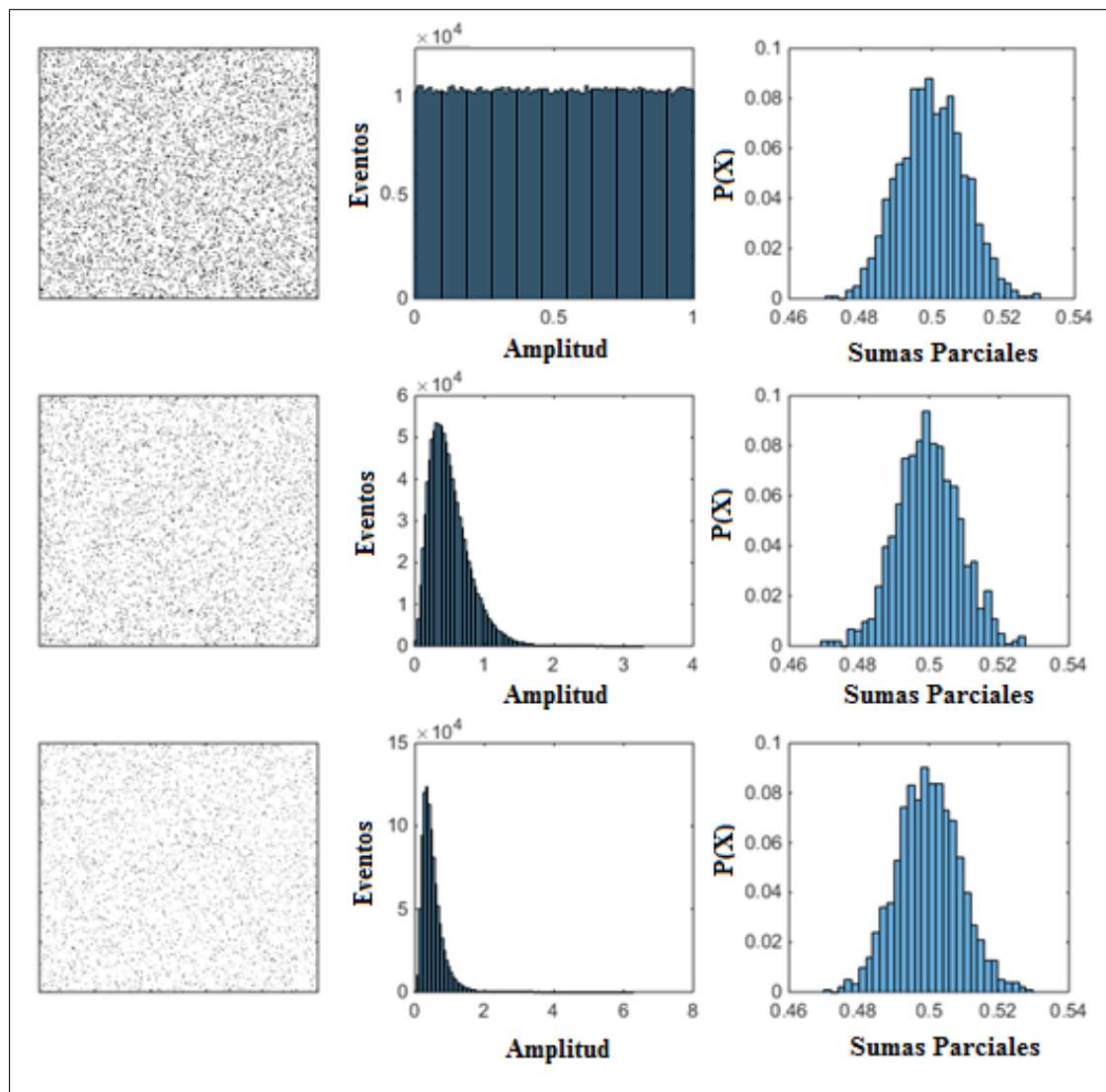
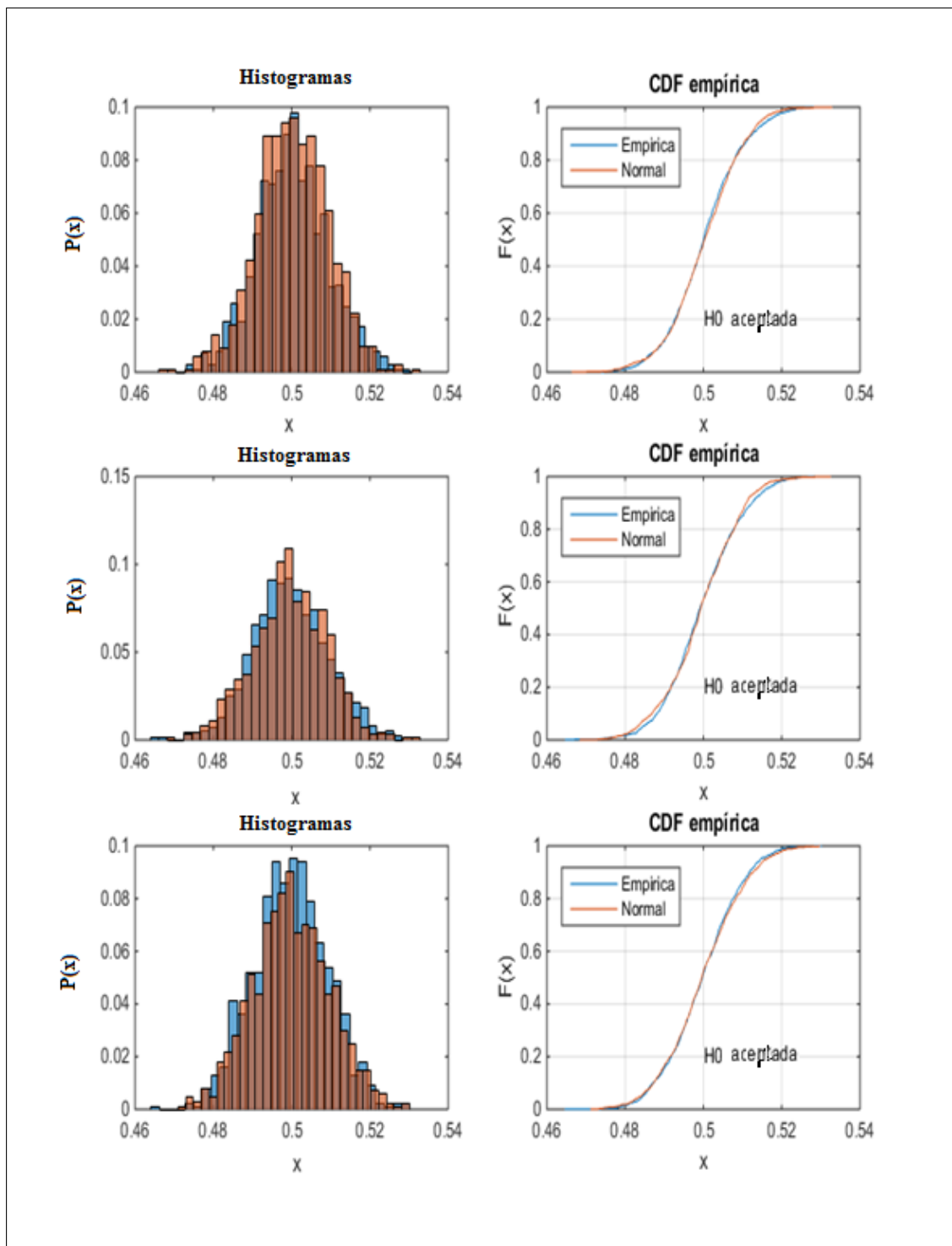


FIGURA 4.7: Imágenes formadas con sumas aleatorias de mil términos muestreados a partir de tres distribuciones clásicas: Uniforme, Poisson y Binomial. A la izquierda las imágenes simuladas. En el centro histogramas de las amplitudes. A la derecha: histogramas de las sumas parciales. Se observa que las sumas parciales de cada mil términos se distribuye, al menos cualitativamente, de acuerdo con una distribución Normal.



**FIGURA 4.8:** El test de Kolmogorov – Smirnov contrasta la hipótesis nula  $H_0$  con la hipótesis alternativa  $H_1$  usando la distancia entre las distribuciones acumulativas empíricas de dos series de datos. En la columna de la izquierda los histogramas de las sumas parciales (azul) superpuestos a los histogramas de los datos generados aleatoriamente con distribución normal (rojo). En la columna de la derecha las distribuciones acumulativas resultantes a partir de cada histograma.

## 4.5 Distribución de amplitudes para el ruido Speckle

Si las componentes  $X$ ,  $Y$  de la suma aleatoria de vectores se distribuyen de acuerdo a distribuciones Normales, la cuestión ahora es saber cómo se distribuye la amplitud del vector resultante **en rojo** como se ilustra en la figura 4.9.

### 4.5.1 Transformación de variables aleatorias

Este concepto hace alusión a las operaciones matemáticas realizadas sobre una variable que modifican o transforman sus valores y como consecuencia se modifica también su distribución. En este caso, las variables aleatorias  $X$  e  $Y$  se transforman en función de su relación con la magnitud según la ecuación 4.2:

$$A = \sqrt{X^2 + Y^2} \quad (4.2)$$

Por tanto, la variable aleatoria “ $A$ ” es la amplitud del vector aleatorio cuyas componentes son las variables aleatorias  $X$  e  $Y$  con distribución Normal; cuya distribución es conocida como la distribución de Rayleigh.

### 4.5.2 Distribución de Rayleigh

La distribución de la magnitud de un vector cuyas componentes  $X$  e  $Y$  son variables aleatorias normales es una distribución de Rayleigh [Mamou and Oelze, 2013]. En la figura 4.10 se muestra el resultado de una simulación para generar una variable aleatoria Rayleigh a partir de dos distribuciones normales estándar, cuya magnitud está dada por la ecuación 4.2.

Así como la distribución normal tiene dos parámetros que la determinan completamente: la media  $\mu$  y la desviación estándar  $\sigma$  de la muestra; la distribución de Rayleigh está determinada completamente por un único parámetro  $\sigma$ , aunque en este caso no corresponde a la desviación estándar de la muestra sino que es posible determinarlo usando el método de los momentos (Wikipedia, 2016) ya sea mediante la media o bien usando la desviación estándar de una muestra; es decir, resolviendo cualquiera de las ecuaciones 4.3 (Wikipedia, 2017b).

$$media = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N X_i = \sigma \sqrt{\frac{\pi}{2}} \quad (4.3a)$$

$$varianza = \frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N (X_i - \mu)^2 = \frac{4-\pi}{2} \sigma^2 \quad (4.3b)$$

En la figura 4.11, se muestra la distribución de Rayleigh para distintos valores de su único parámetro, denominado parámetro de forma  $\sigma$ , ya que, como su nombre lo

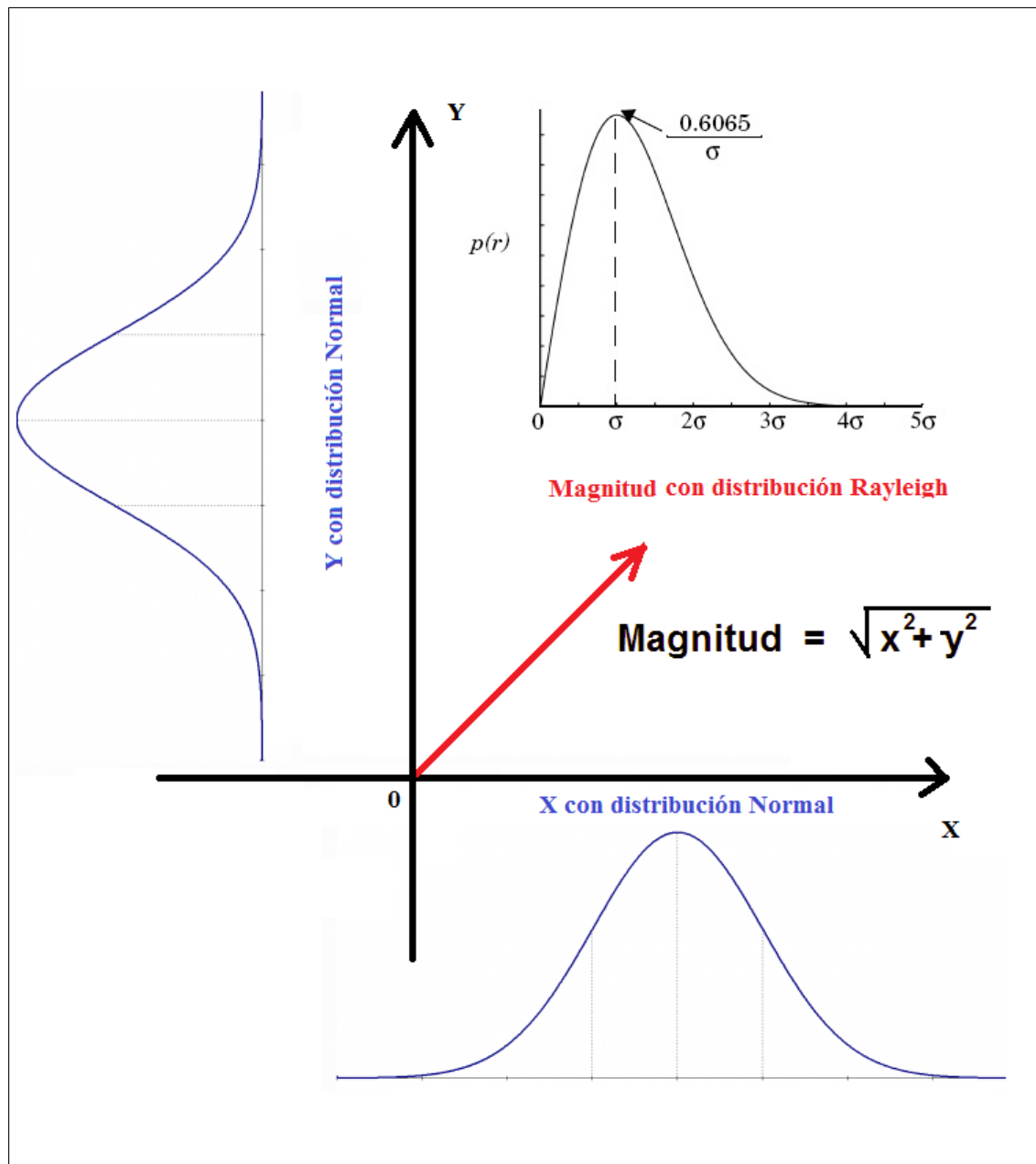
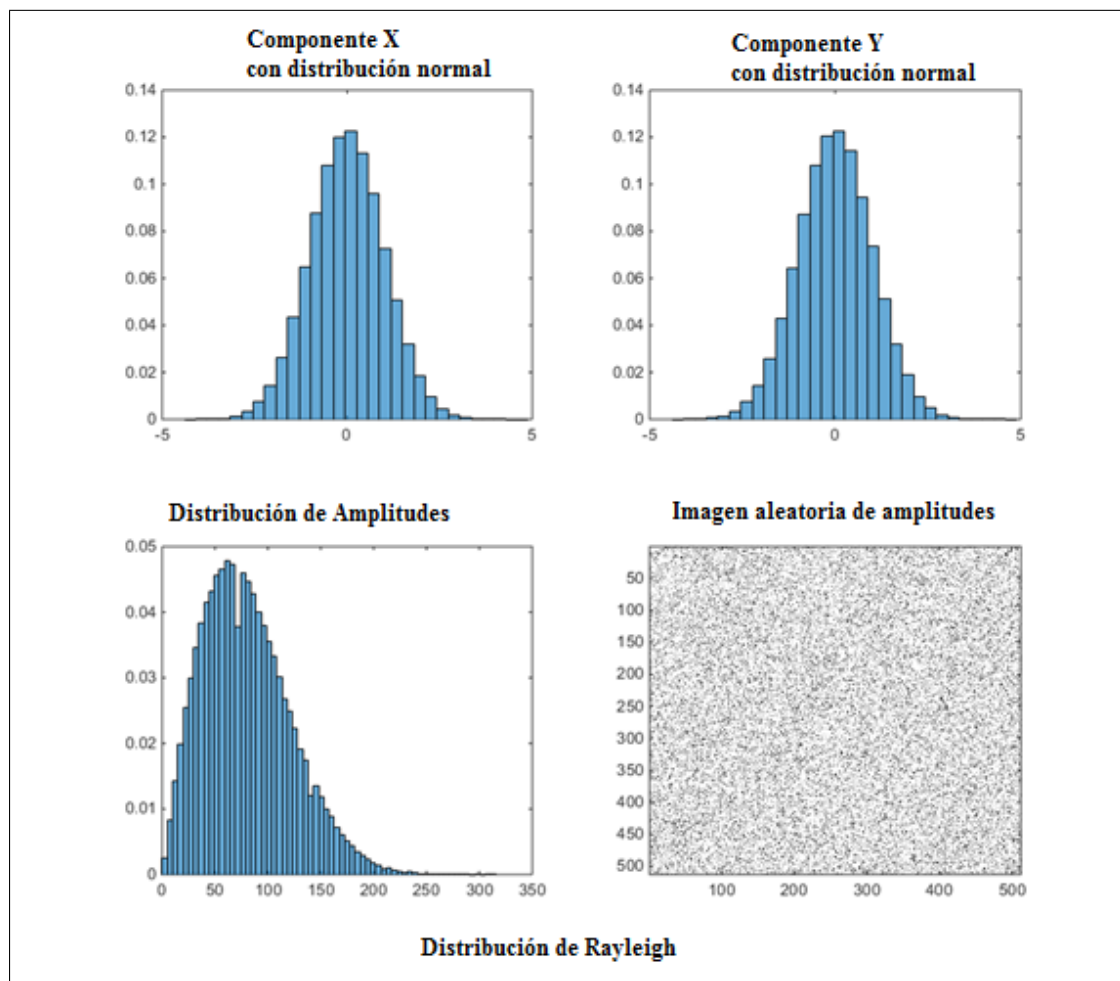


FIGURA 4.9: Cuando las componentes X e Y son variables aleatorias con distribución Normal, la amplitud resultante es una variable aleatoria con una nueva distribución.



**FIGURA 4.10:** Distribución de Rayleigh. Si las componentes X (superior derecha) e Y (superior izquierda) están distribuidas normalmente, la amplitud resultante, o la raíz cuadrada de la suma de los cuadrados de X e Y, es una nueva distribución conocida como la distribución de Rayleigh, que se muestra en la parte inferior izquierda. La imagen aleatoria formada por tales amplitudes se muestra en la parte inferior derecha.

indica, modifica la forma de la distribución. Nótese además que las amplitudes sólo pueden tener valores positivos debido a que la magnitud de un vector es una cantidad definida positiva y que esta es una distribución con asimetría izquierda, a diferencia de sus componentes  $X$  e  $Y$  que tienen una distribución simétrica.

### 4.5.3 Distribución de Rice

En la sección 3.2.7 se estableció que la regularidad de las fibras cardíacas puede dar lugar a una fuerte reflexión especular equivalente a una componente coherente, la cual puede representarse por un vector constante cuya magnitud es desconocida. Como consecuencia de esta componente, las amplitudes se distribuyen normalmente alrededor de un vector constante que representa dicha componente coherente, como se ilustra en la figura 4.12. La nueva distribución de amplitudes es por lo tanto el conjunto de amplitudes de los vectores  $R$  trazados desde el origen de coordenadas a la región con distribución normal centrada alrededor del extremo del vector  $\nu$  de magnitud desconocida que representa la componente coherente. [Tao, Tagare, and Beaty, 2006]

Conocida como la distribución de Rice, en la figura 4.13 se muestran sus funciones de densidad y distribución de probabilidad, para distintos valores de los parámetros que la determinan:

- $\nu$  que representa a la componente coherente.
- $\sigma$  que corresponde a la componente difusa.

Equivalentemente y para comodidad de representar la distribución Rice, se redefinen estos dos parámetros:

- $\sigma$  que corresponde a la componente difusa normalizada.
- $\nu$  correspondiente al cociente entre la componente coherente y la componente difusa.

De esta manera, si la componente difusa tiene valor unitario, basta representar la distribución de Rice para distintos valores de la relación  $\nu$ . Puede apreciarse que cuando el parámetro  $\nu$  se aproxima cero, la distribución de Rice se aproxima a la distribución de Rayleigh y cuando el parámetro  $\nu$  crece la distribución de Rice se aproxima a una distribución Normal( $\nu, \sigma$ ). Dicho de otra manera, debido a que los parámetros de la distribución de Rice proporcionan información de las componentes coherente y difusa en una imagen; es posible afirmar que la distribución de Rayleigh es un caso particular de la distribución de Rice, cuando la componente coherente es nula. Adicionalmente, cuando la componente coherente es mucho mayor que la componente difusa, la distribución de Rice se aproxima a una distribución normal, por lo que esta última es también un caso particular de la distribución de Rice.

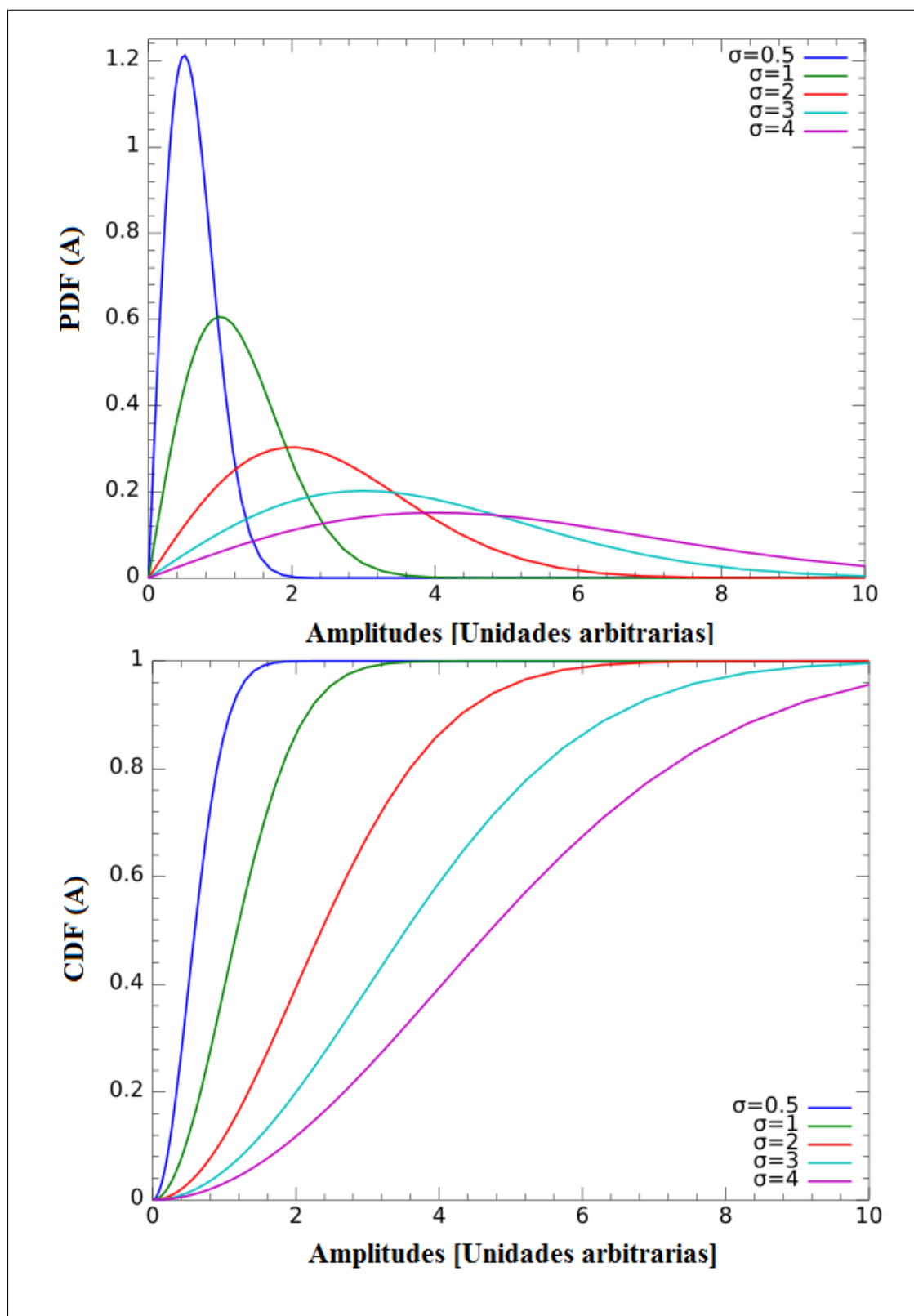
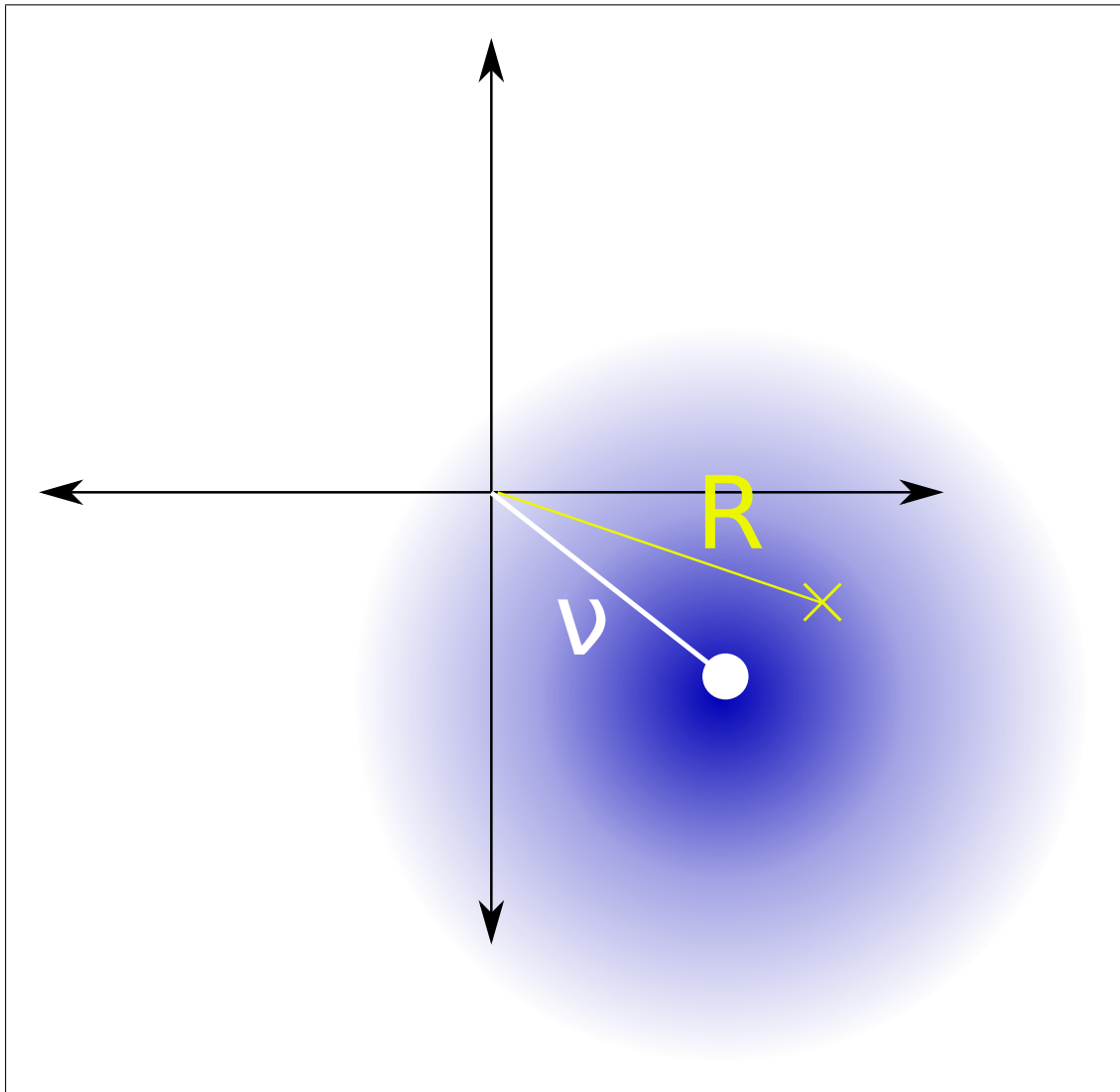


FIGURA 4.11: En la parte superior se muestran las densidades de probabilidad para distintos valores de  $\sigma$ , el parámetro de forma de la distribución. En la parte inferior se indica las funciones de distribución acumulativas correspondientes.



**FIGURA 4.12:** Componente coherente y Distribución de Amplitudes. La regularidad de las fibras cardíacas puede dar lugar a una componente coherente  $\nu$  que se manifiesta en una fuerte reflexión especular; como consecuencia de esta componente, las amplitudes se distribuyen con distribución  $\text{Normal}(0,\sigma)$  alrededor de un vector constante  $\nu$  que representa la componente coherente. La nueva distribución es la del conjunto de amplitudes de los vectores  $R$  desde el origen de coordenadas a la región con distribución  $\text{Normal}(0,\sigma)$  en color azul.



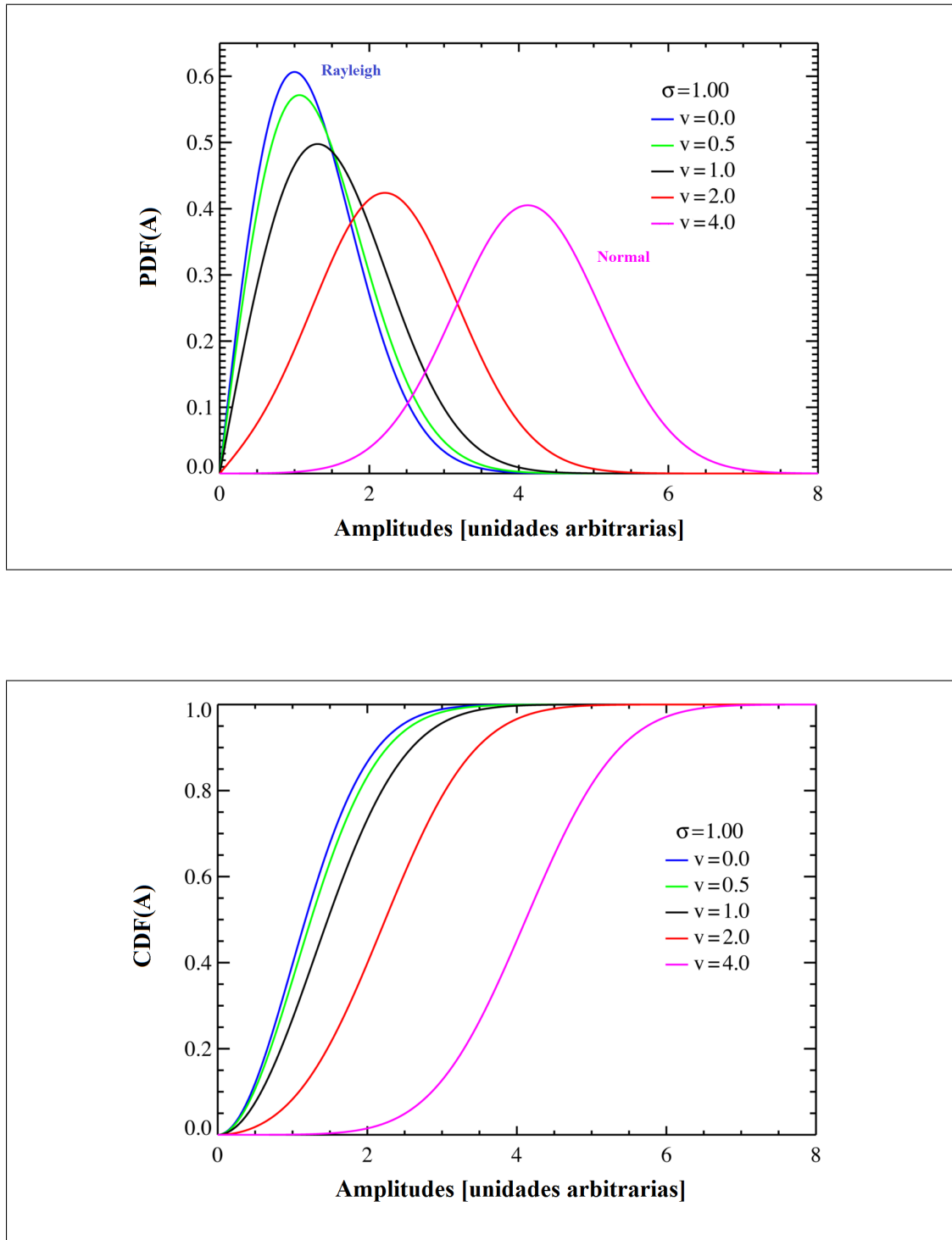


FIGURA 4.13: Distribución de Rice. Funciones densidad de probabilidad (arriba) y distribución de probabilidad (abajo) para distintos valores de la componente coherente y un valor fijo unitario de la componente difusa. Nótese que la distribución de Rice es equivalente a una distribución de Rayleigh cuando la componente coherente es nula y a una distribución Normal cuando la componente coherente es muy grande comparada con la componente difusa

Es pertinente aclarar que los parámetros de la distribución de Rice pueden estimarse de acuerdo a Wikipedia, 2017c a partir de dos momentos estadísticos no centrales de la muestra (Wikipedia, 2017a), no necesariamente la media y la varianza; pero usando métodos estrictamente computacionales ya que no existe una solución analítica; es decir, una solución que sea expresable en términos de funciones elementales.

La distribución de Rice permite, en principio, mediante el análisis estadístico de una imagen discernir la presencia de músculo o equivalentemente segmentar una imagen ecocardiográfica analizándola estadísticamente. No obstante, es necesario tener en cuenta dos aspectos importantes adicionales:

- En general las fibras del músculo cardíaco no dan lugar a una componente coherente puesto que se requieren unas condiciones que son poco probables para que ocurra esta circunstancia. Por tanto, un modelo estadístico más completo debe contemplar parámetros adicionales que proporcionen la información pertinente para discriminar la componente difusa que proviene del miocardio de la que proviene de la cámara cardíaca.
- Debido a la dispersión tan elevada de las amplitudes, las imágenes ecocardiográficas se comprimen logarítmicamente para poder ser visualizadas, lo que implica introducir los parámetros del amplificador logarítmico como parte de los parámetros de la distribución estadística de las imágenes comprimidas logarítmicamente, las cuales están presentes en el estándar DICOM de los entornos clínicos.

En las próximas secciones se abordarán estas cuestiones.

## 4.6 Densidad efectiva de centros dispersores y distribuciones K

La diferencia de tamaño y de ecogenicidad de las células sanguíneas respecto de las fibras cardíacas permite distinguir estadísticamente el ruido speckle que generan a través del parámetro conocido como densidad efectiva de centros dispersores (Chen, Zagzebski, and Madsen, 1994, Monchy et al., 2016, Frery et al., 1997). La idea subyacente de este parámetro está en determinar un número equivalente de centros dispersores con tamaño, distribución espacial y ecogenicidad uniformes que genere la misma amplitud detectada. Debido a la baja ecogenicidad en la cámara cardíaca la densidad de efectiva de centros dispersores es mucho más baja que la correspondiente al miocardio.

La nueva distribución, que involucra la densidad de centros dispersores, se conoce como distribución K y fue utilizada por primera vez en ecografía en Weng et al., 1991. Posteriormente, esta distribución demostró ser eficiente para clasificación de tejidos en Shankar et al., 2003. Esta distribución se muestra en la figura 4.14

La distribución K tiene dos parámetros que la definen:

- $\alpha$  que corresponde a la densidad de centros dispersores. En la figura 4.14 puede apreciarse que la distribución K se aproxima a una distribución de Rayleigh al aumentar la densidad efectiva de centros dispersores.
- $\sigma$  un parámetro de forma que está relacionado con la dispersión de las amplitudes, es decir con la componente coherente.

La generalización natural de la distribución K consiste en introducir una componente coherente  $\nu$  para diferenciar zonas con ecogenicidad elevada y homogénea (Destremes et al., 2016). En este caso se obtiene la distribución K-homodina cuyas funciones de densidad y de distribución se muestran en la figura 4.15. Como era de esperarse, la distribución K-homodina se aproxima a la distribución de Rice al aumentar la densidad de centros dispersores.

## 4.7 El teorema central del límite generalizado

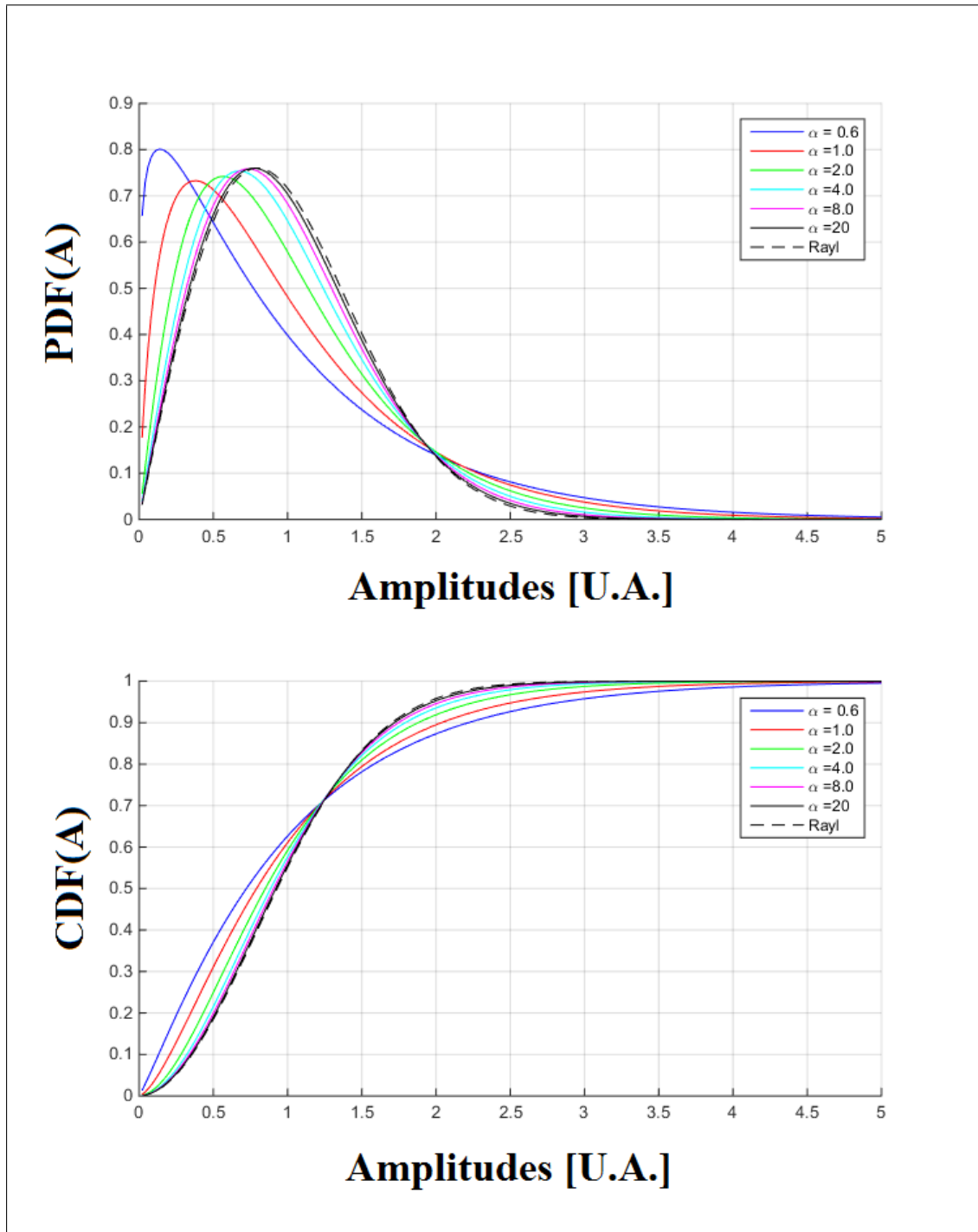
En la sección 3.4 se estableció que la distribución de amplitudes tiene un rango dinámico muy extenso, del orden de 1.000.000:1; y por esta razón para visualizar correctamente las imágenes es necesario comprimirlas logarítmicamente. Este hecho implica que para tener una muestra significativa de amplitudes se necesitarían al menos 10.000.000 de datos, es decir al menos 10 veces el rango dinámico. Por tanto en una imagen típica no es viable tener una muestra suficientemente significativa como para poder estimar confiablemente la media y la varianza de la distribución estadística de amplitudes. En consecuencia, un rango dinámico tan extenso implica una varianza elevada; lo cual se refleja en colas pronunciadas para la distribución de los datos.

El **Teorema Central del Límite Generalizado (TCLG)** proporciona información sobre la suma de variables aleatorias independientes e idénticamente distribuidas sin restringir condiciones respecto a la media y la varianza de tales distribuciones. Concretamente, este teorema establece que dada una variable aleatoria  $X$  con distribución arbitraria; las sumas parciales  $S_n$ , de muestras suficientemente grandes de  $X$ , tienen una distribución  $\alpha$ -Estable.

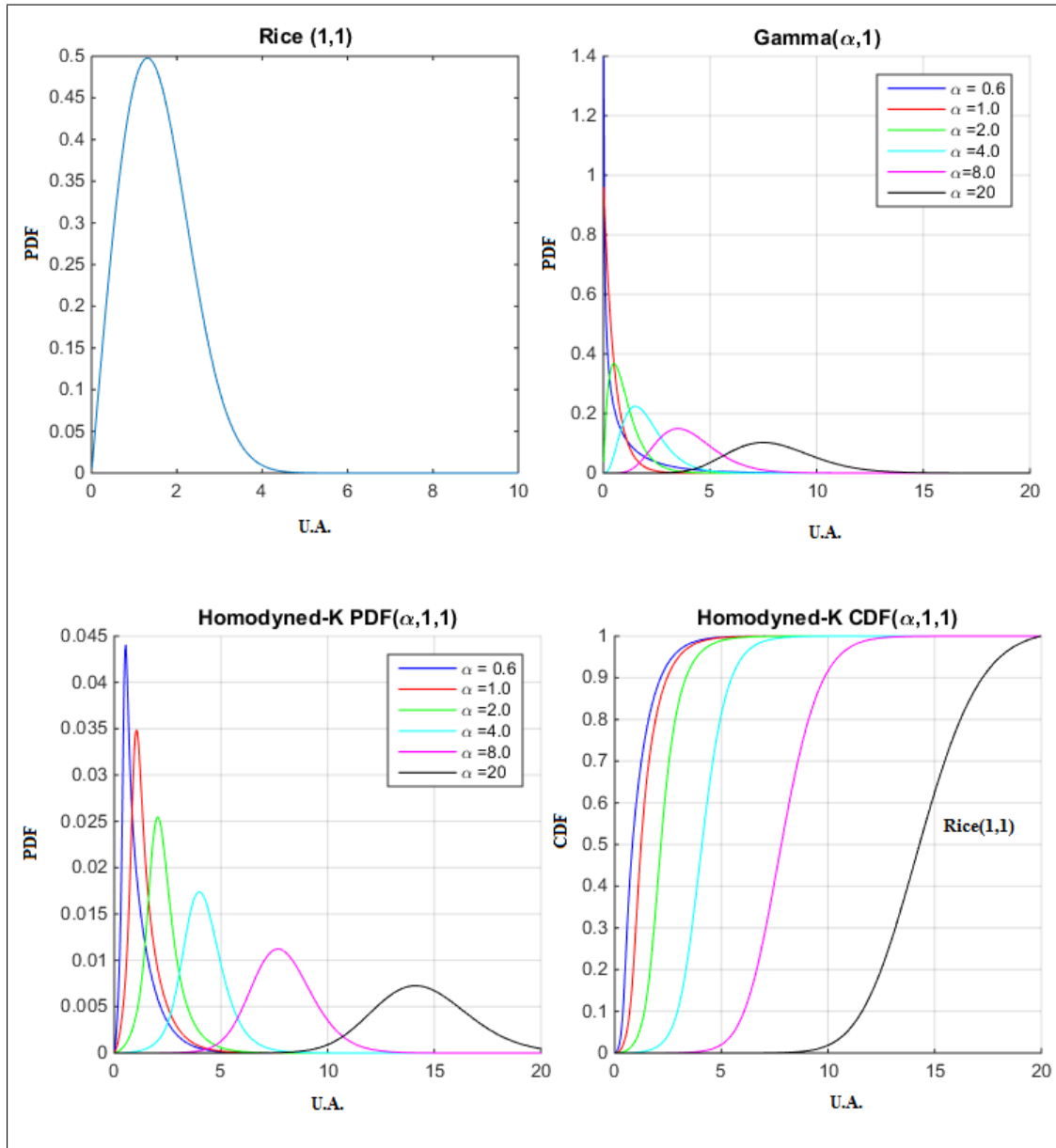
## 4.8 Distribuciones Alfa-Estables

Las distribuciones  $\alpha$ -Estables son una generalización de la distribución normal (Pereyra and Batatia, 2010) puesto que esta última es un caso particular de las primeras y están completamente determinadas por cuatro parámetros:

- $\alpha$ , parámetro de estabilidad relacionado con la prolongación de las colas ya que cuanto más próximo esté a cero implica colas más pronunciadas y que cuando es igual a 2, corresponde a la distribución normal.



**FIGURA 4.14:** Funciones densidad de probabilidad K (arriba) y distribución de probabilidad K (abajo) para distintos valores de la densidad de centros dispersores  $\alpha$  y un valor fijo unitario del parámetro de forma  $\sigma$ . Nótese que la distribución K se aproxima a una distribución de Rayleigh al aumentar la densidad efectiva de centros dispersores.



**FIGURA 4.15:** Distribución K-homodina. Funciones densidad de probabilidad (abajo-izquierda) y distribución de probabilidad (abajo - derecha) para distintos valores de la densidad de centros dispersores  $\alpha$  y valores fijos unitarios del parámetro de forma  $\sigma$  y de la componente coherente  $\nu$ . Nótese que la distribución K-homodina se aproxima a una distribución de Rice al aumentar la densidad efectiva de centros dispersores. La distribución K-homodina puede interpretarse como una distribución Rice (arriba - izquierda) cuya varianza es una variable aleatoria con distribución Gamma (arriba - derecha). Tomado de Navarrete, 2016

- $a_n$ , parámetro de localización, que cuando alfa es igual a 2 coincide con la media de la distribución normal.
- $b_n$ , parámetro de forma, que cuando alfa es igual a 2 coincide con la varianza de la distribución normal.
- $\beta$ , parámetro de asimetría. Es cero para la distribución normal ya que es una distribución simétrica.

Esta familia de distribuciones sólo puede calcularse por métodos computacionales ya que no puede expresarse en términos de funciones elementales salvo en tres casos:

- $\alpha = 2$ , distribución normal.
- $\alpha = 1$ , distribución de Cauchy.
- $\alpha = 0.5$ , distribución de Lévy.

Estos casos se muestran en la figura 4.16; en la que puede apreciarse además que las colas se hacen más alargadas a medida que el parámetro alfa se acerca a cero.

## 4.9 La distribución HG0

Las distribuciones alfa estables aunque son las distribuciones más generales para caracterizar las sumas de variables aleatorias independientes e idénticamente distribuidas; sin embargo adolecen de una formulación general para sus funciones de distribución y de densidad de probabilidad (Pereyra and Batatia, 2012). No obstante, al efectuar una compresión logarítmica las distribuciones alfa estables se pueden expresar de manera analítica por medio de la distribución HG0. Es decir, la distribución HG0 es la distribución asociada a las variables aleatorias alfa estables comprimidas logarítmicamente. En Navarrete, 2016, se demuestra además que las amplitudes de cualquier suma de variables aleatorias independientes e idénticamente distribuidas al comprimirse logarítmicamente se distribuye según la distribución HG0, lo cual incluye a las distribuciones K, Rice y Rayleigh; cuando se comprimen logarítmicamente. Esta familia de distribuciones se caracteriza completamente por tres parámetros:

- $d$ , rango dinámico efectivo asociado al parámetro D del amplificador logarítmico.
- $g$ , parámetro de localización asociado al parámetro G del amplificador logarítmico.
- $\alpha$ , parámetro de estabilidad inversamente proporcional a la densidad efectiva de centros dispersores.

Adicionalmente, estos parámetros se pueden estimar a partir de los diferentes momentos de la serie de datos, de la siguiente manera:

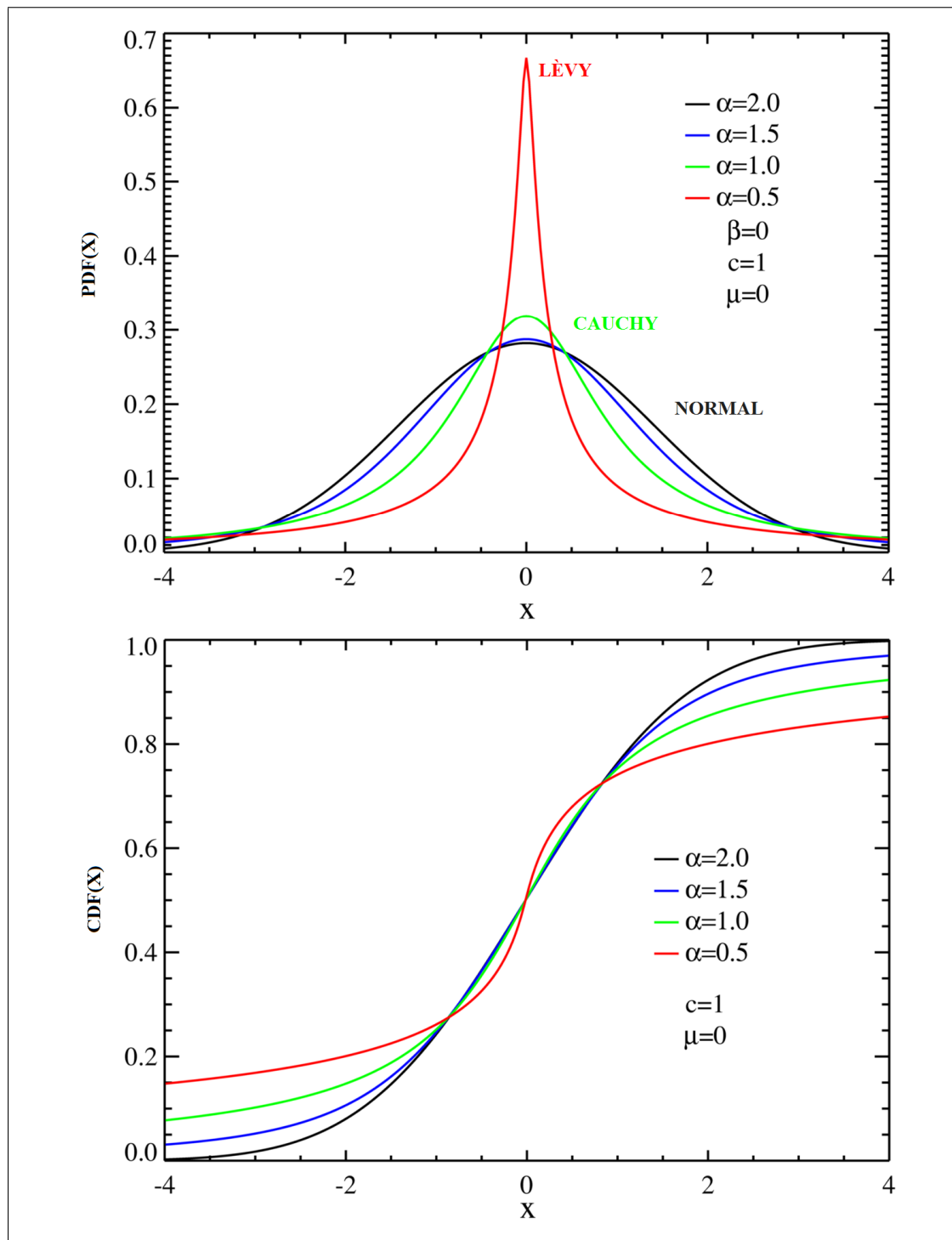


FIGURA 4.16: Distribuciones Alfa-Estables. Funciones de Densidad (arriba) y de Distribución (abajo) de Probabilidad para distintos valores del parámetro de estabilidad  $\alpha$ , y valores fijos estándar de los parámetros de forma, de localización y de simetría.

- $d$ , Se estima a partir de la varianza.
- $g$ , se estima a partir de la media y una vez estimado el rango dinámico efectivo.
- $\alpha$ , se estima a partir de la simetría de los datos y una vez se hayan estimado los parámetros  $d$  y  $g$ .

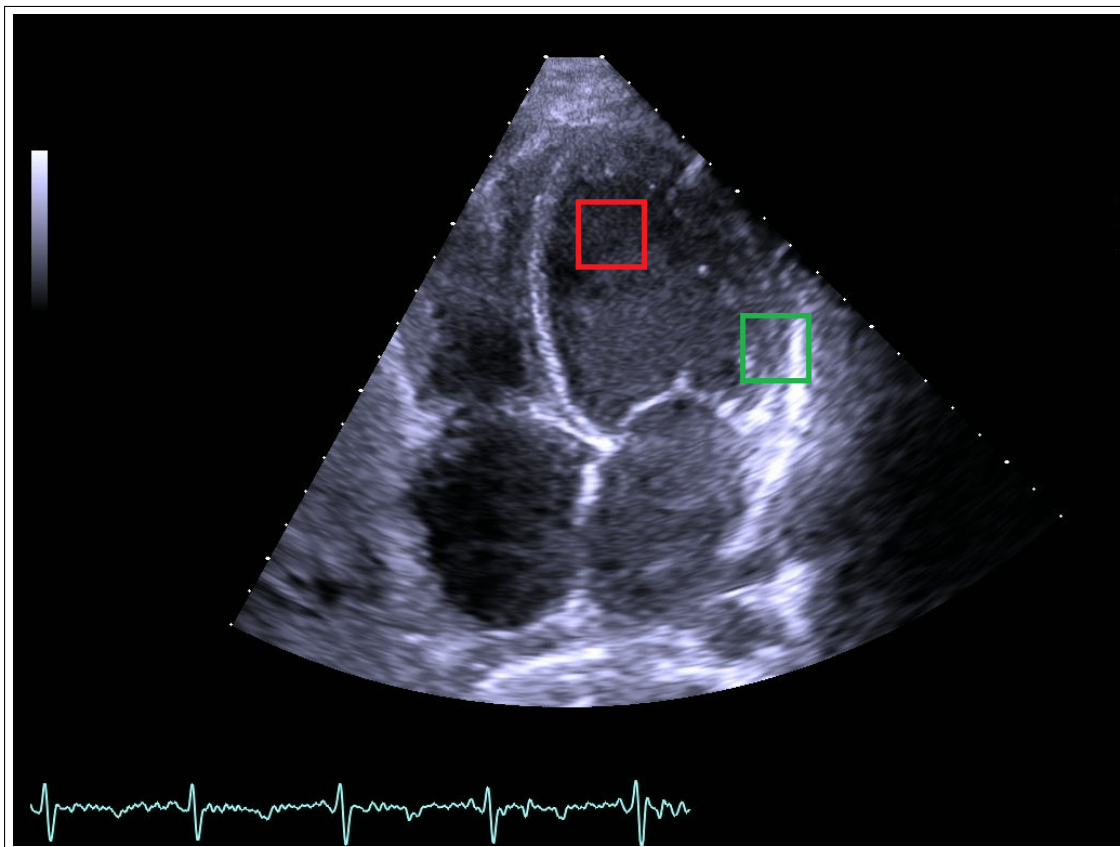
#### 4.10 La distribución HG0 y la caracterización estadística de la cámara cardíaca

En la figura 4.17 se seleccionan dos regiones en la cámara y en el músculo cardíaco, en una ecografía representativa, con el fin de estudiar sus distribuciones estadísticas y la bondad para su modelado con la distribución HG0.

Puede apreciarse en las figuras 4.20 y 4.21 que la distribución HG0 permite modelar correctamente las dos regiones.

A continuación se realiza un muestreo de 256 regiones tanto en la cámara como en el miocardio; extraídas de las ecografías que hacen parte de los estudios que se usarán para el ensayo clínico que se describirá en el capítulo 7. Estas muestras permiten caracterizar la distribución estadística de los parámetros de la distribución HG0 tanto en cámara como en miocardio; y cuantificar así la bondad de la distribución HG0 para diferenciar estadísticamente las dos regiones. En la figura 4.18 se muestra la distribución obtenida para el parámetro asociado a la densidad efectiva de centros dispersores en la cámara cardíaca y en la figura 4.18 la distribución de este mismo parámetro en el miocardio. Es evidente que el parámetro  $\alpha$  diferencia claramente las dos regiones cardíacas.





**FIGURA 4.17:** Ecografía vista apical de 4 cámaras. Se seleccionan regiones representativas de la cámara y el músculo cardíaco para su modelado estadístico.

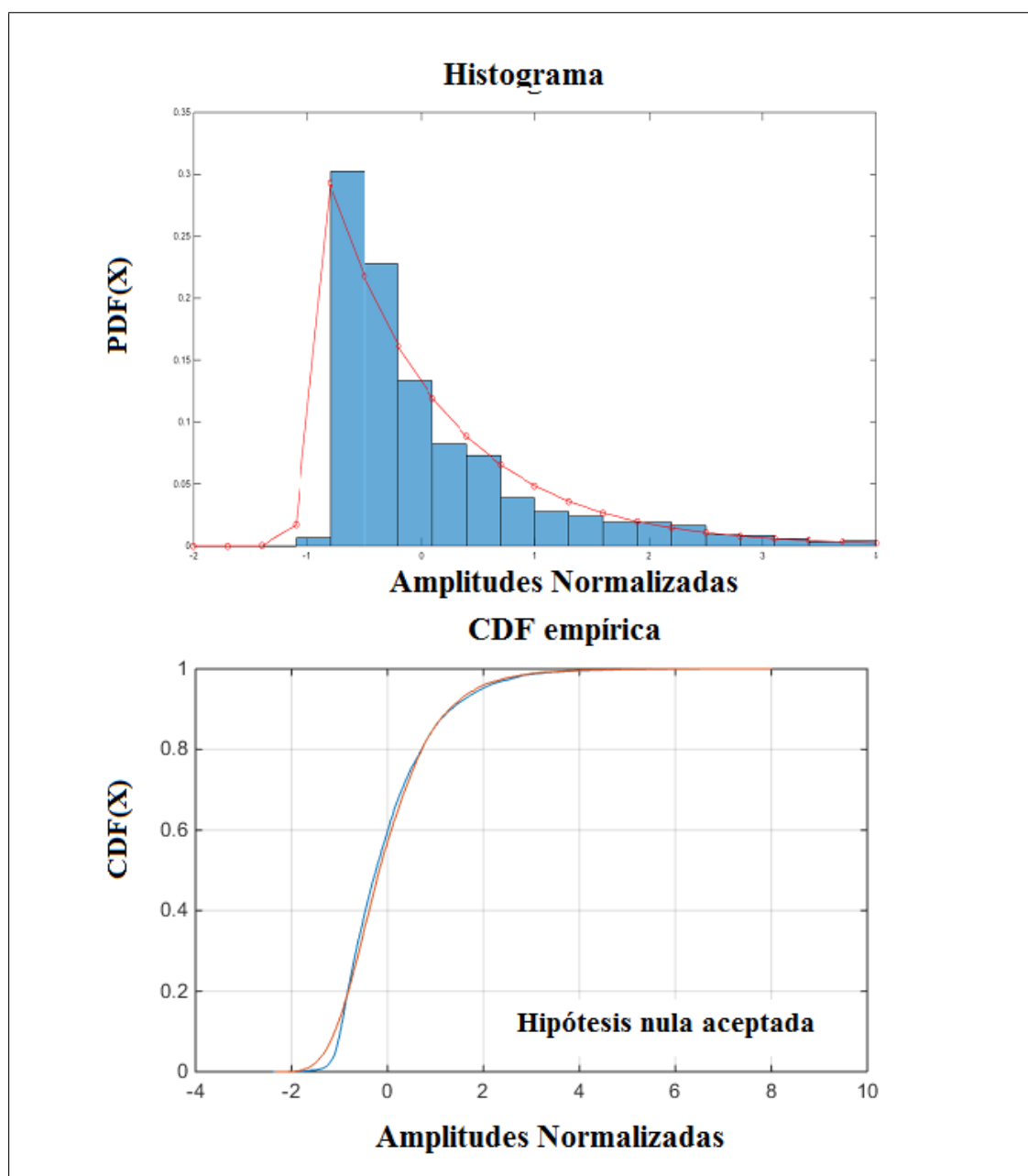


FIGURA 4.18: Distribución de amplitudes típica en la cámara cardíaca

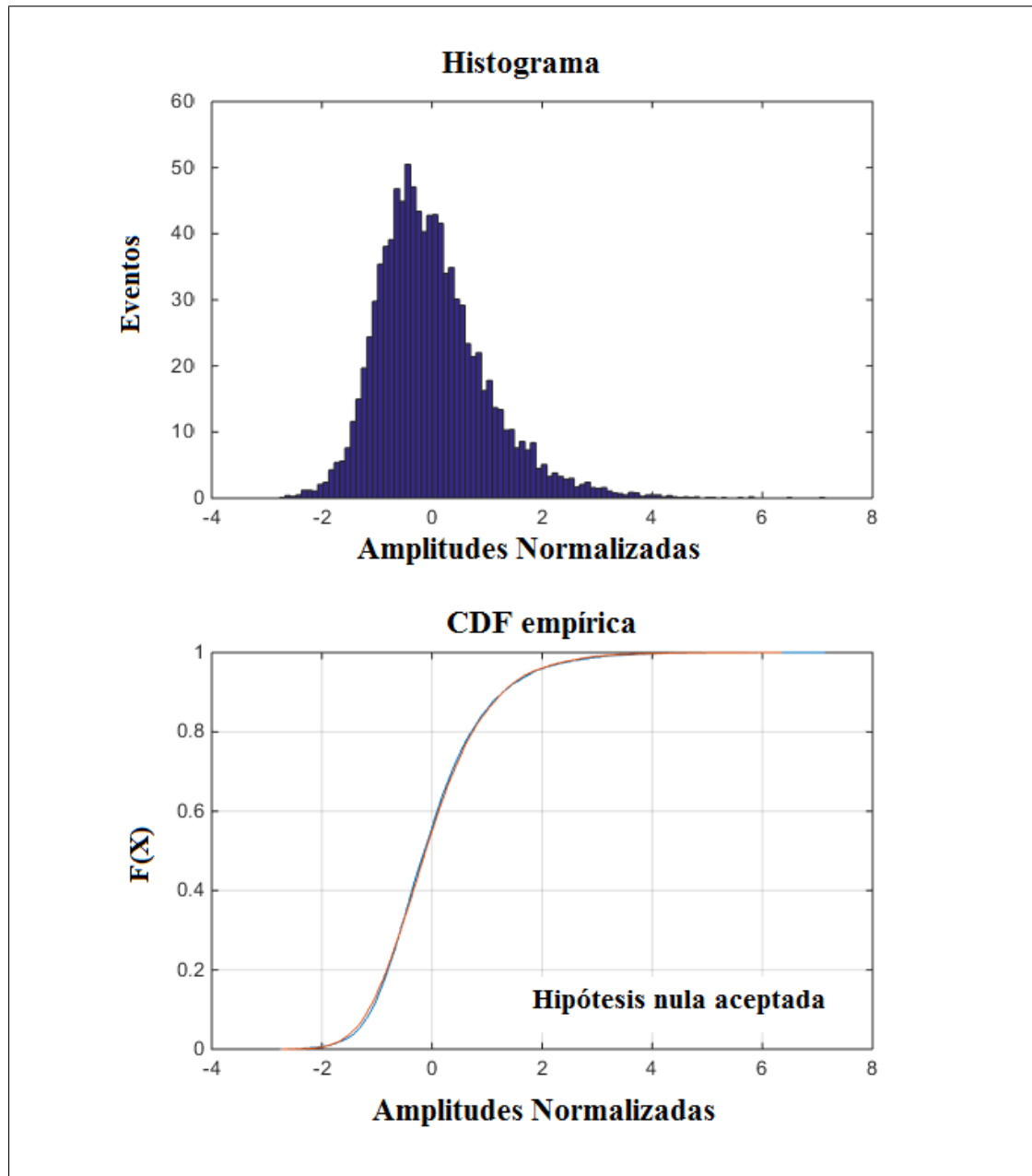


FIGURA 4.19: Distribución de amplitudes típica en el miocardio

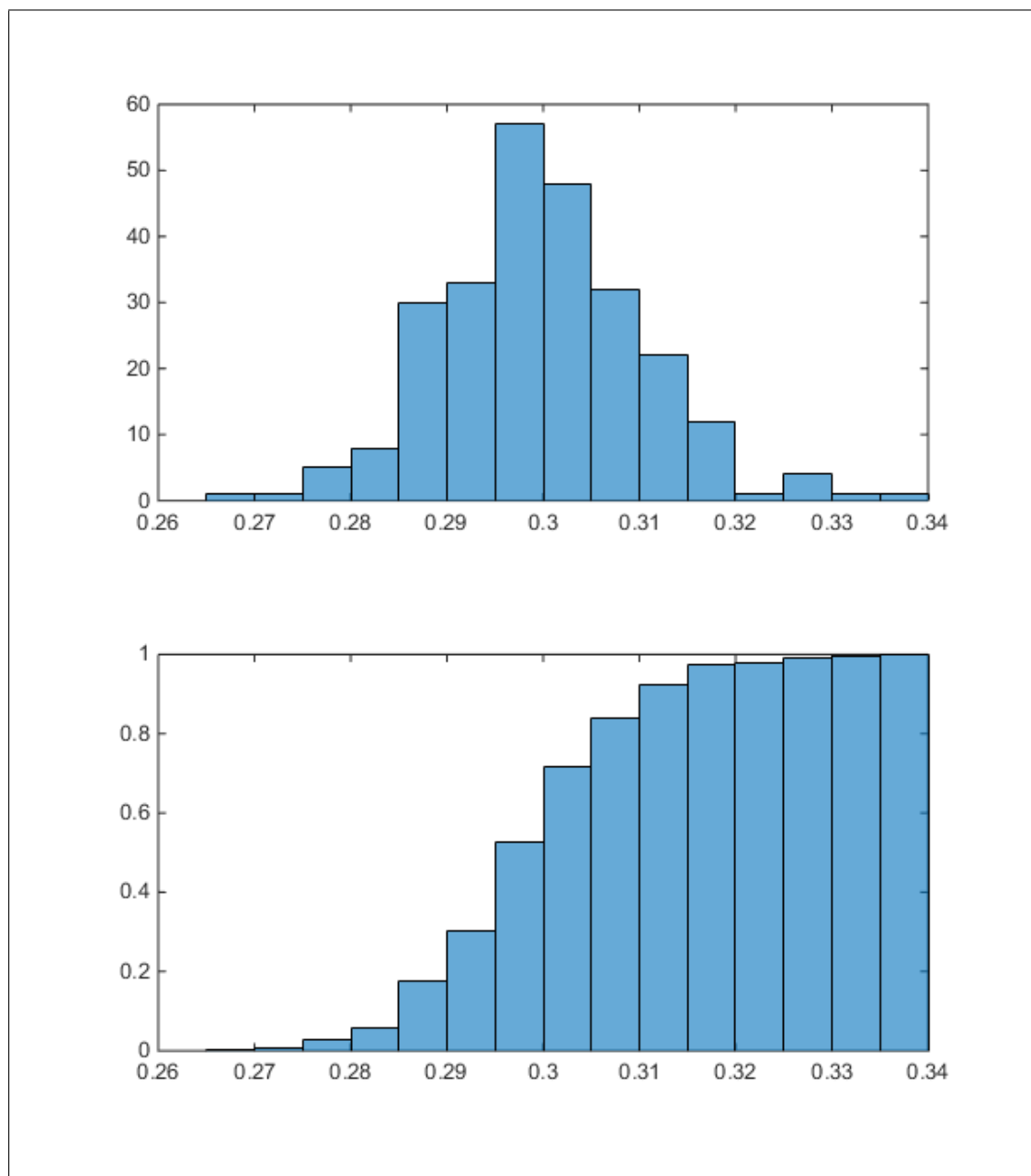


FIGURA 4.20: Distribución del parámetro alfa en cámara

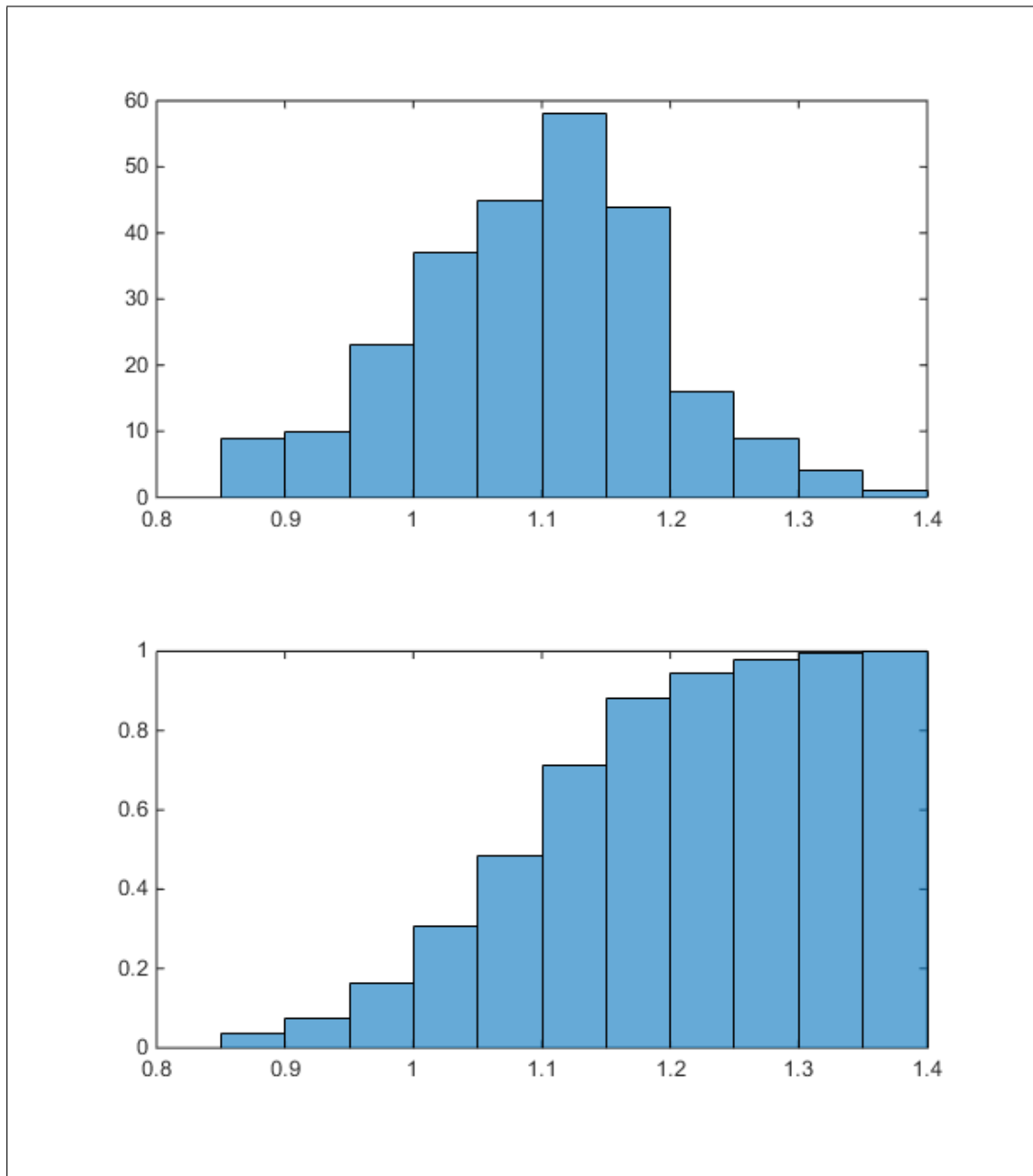


FIGURA 4.21: Distribución del parámetro alfa en miocardio

## 4.11 Conclusiones

El ultrasonido dispersado por las micro-estructuras anatómicas tiene un comportamiento aleatorio, por lo que el ruido speckle resultante de dichos centros dispersores; que se produce porque el tamaño y la separación de los centros dispersores se aproximan a la longitud de onda del haz ultrasónico; también tiene este comportamiento aleatorio.

Se han descrito y utilizado diferentes distribuciones estadísticas de ruido speckle para tratar de optimizar la segmentación de las cámaras y de las estructuras cardíacas, pero solo hasta la deducción de la distribución HG0 que incluye como caso particular a las diferentes distribuciones y que además incluye los parámetros dependientes del compresor logarítmico (parámetros  $d$  y  $g$ ).

Un parámetro adicional  $\alpha$ , parámetro de estabilidad inversamente proporcional a la densidad efectiva de centros dispersores, resulta un clasificador robusto del speckle proveniente de las dos regiones de interés para la segmentación en ecocardiografía: el miocardio y la cámara cardíaca.

En este capítulo se ha hecho un estudio de las características estadísticas del ruido speckle; y se ha comprobado que la distribución HG0 permite modelar y diferenciar estadísticamente las regiones en la cámara cardíaca.

Usando estas premisas, en el próximo capítulo se presenta el nuevo enfoque para la segmentación de la cámara cardíaca y la valoración de la fracción de eyección.



## Capítulo 5

# Un nuevo enfoque para la valoración de la FE

### 5.1 Introducción

Las técnicas clásicas de segmentación de imagen son útiles cuando las imágenes son sencillas, el objeto y el fondo son uniformes, y la presencia de ruido y otros elementos espúreos no son muy importantes. Este no es el caso de la imágenes ecocardiográficas; por tanto, es necesario explorar una solución más satisfactoria utilizando técnicas de aparición reciente que son mucho más robustas, aunque requieren más tiempo de cálculo. Estas técnicas las podemos agrupar en lo que se denominan contornos deformables. La idea de estas técnicas es modelar las fronteras entre un objeto, el fondo y el resto de objetos de la imagen usando información a conocida que las distinga. Por tanto, permiten extraer los contornos de los objetos de interés basándose en modelos que utilizan información a priori de la forma de los objetos o de las propiedades estadísticas de éstos. Estas técnicas son mucho más robustas frente a la presencia de ruido y otros elementos espúreos y permiten segmentar imágenes mucho más complejas en las que no son aplicables otros métodos de segmentación. La solución proporcionada por estas técnicas en general son directamente interpretables, puesto que se basan en un modelo establecido a priori. Si este modelo es el adecuado, la presencia de falsos positivos o negativos será muy pequeña.

No obstante, la falta de un modelo estadístico para las imágenes por ultrasonido con compresión logarítmica ha impedido hasta ahora la utilización de estas potentes técnicas de segmentación basadas en las propiedades estadísticas de las imágenes. Con la deducción del nuevo modelo HG0 se abre la posibilidad de aplicarlo a la segmentación por contornos deformables usando la distancia estadística de Kullback – Leibler, según se establece en Navarrete, [2016](#), Rath et al., [2006](#).

En este capítulo se exponen, de manera conceptual, los principios en los que se basa la técnica de contornos deformables por distancia estadística, y la relación entre las proyecciones volumétricas y los volúmenes con independencia de la morfología de la región a evaluar. Estos dos conceptos son los elementos esenciales del nuevo enfoque para evaluar la FE.



## 5.2 Segmentación por contornos deformables

La segmentación por contornos deformables utiliza información conocida con anterioridad (información a priori) de las regiones a segmentar para determinar las similitudes (respecto al modelo a priori) que se encuentren en la imagen (Chan and Vese, 2001). Por consiguiente podemos esquematizar esta técnica en tres pasos:

- Se proporciona un contorno inicial.
- Se proporciona la información a priori (i.e. el modelo) de la región a detectar.
- Se inicia un proceso iterativo que minimiza la distancia entre la región inicial con el modelo a priori.

En la figura 5.1 se ejemplifican estos tres pasos. Se aprecia que a partir de un contorno inicial y un modelo geométrico aproximado del contorno ocular se detecta la región con más similitud en la imagen, luego de un proceso iterativo del que se muestran seis iteraciones.

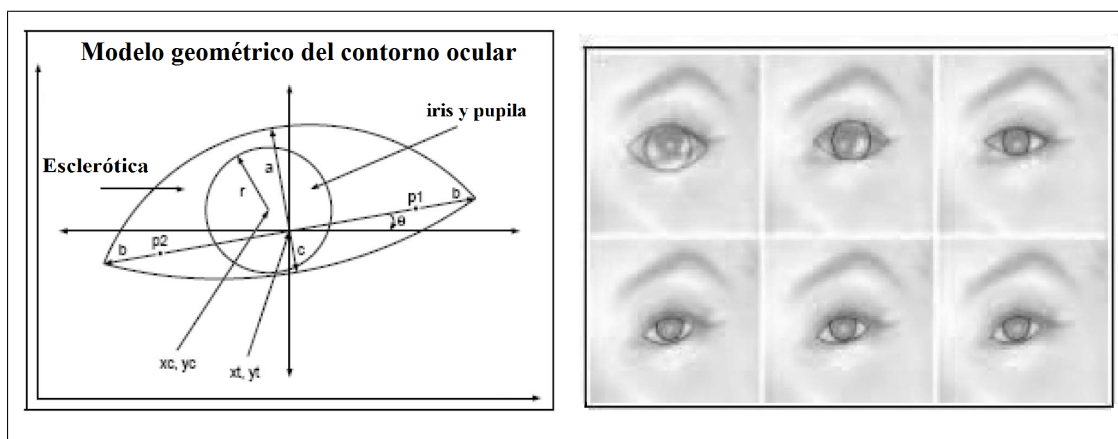


FIGURA 5.1: Segmentación por contornos deformables. Se aprecia que a partir de un contorno inicial y un modelo geométrico aproximado del contorno ocular se detecta con buena precisión la región con más similitud en la imagen, a pesar de que los bordes son difusos. Tomado de Hansen and Ji, 2010

## 5.3 Contornos deformables usando información estadística a priori

La información a priori equivalente al contorno ocular del ejemplo anterior; en la caso ecocardiográfico, para el ventrículo izquierdo, corresponde el elipsoide prolato (2.1). Sin embargo, lo ideal sería utilizar un modelo sin aproximaciones geométricas.

A fin de prescindir de aproximaciones geométricas se pueden utilizar modelos estadísticos de las regiones a segmentar (Rathi et al., 2006, Sandhu, Georgiou, and Tannenbaum, 2008). Para ilustrar esta premisa, en la figura 5.2 se muestra una imagen conocida que luego es contaminada con ruido speckle distribuido de acuerdo a la distribución Rayleigh. Se aprecia que a simple vista en la imagen contaminada con ruido speckle no se distingue la imagen original.

Sin embargo, aprovechando la diferencia en la distribución estadística (aunque tengan la misma media y desviación estándar) es posible deformar un contorno inicial para segmentar y restaurar con bastante precisión la imagen original como se ilustra en la figura 5.3.

Las evolución de las distribuciones se aprecia en la figura 5.4.

## 5.4 Proyección Volumétrica

El último elemento en la nueva propuesta está relacionado con la proyección volumétrica. Dados los volúmenes VFS y VFD el cociente VFS/VFD puede evaluarse a partir de sus proyecciones volumétricas como se ilustra en la figura 5.5.

La idea de fondo está en que el cociente entre los dos volúmenes se puede evaluar sin conocer previamente los volúmenes, a partir de las áreas de sus proyecciones en un plano, puesto que los volúmenes y las áreas de las proyecciones están relacionadas según las siguientes ecuaciones:

- $V_1 = (4/3)\pi.r_1^3$
- $V_2 = (4/3)\pi.r_2^3$
- $V_1/V_2 = (r_1/r_2)^3$

Las áreas de las proyecciones son:

- $A_1 = \pi.r_1^2$
- $A_2 = \pi.r_2^2$
- $A_1/A_2 = (r_1/r_2)^2$

De manera que el cociente entre volúmenes se puede evaluar a partir de las áreas de las proyecciones volumétricas según la relación:

- $V_1/V_2 = (A_1/A_2)^{3/2}$

Aunque esta relación, para efectos ilustrativos, ha sido deducida para una esfera, es válida para volúmenes con cualquier morfología.

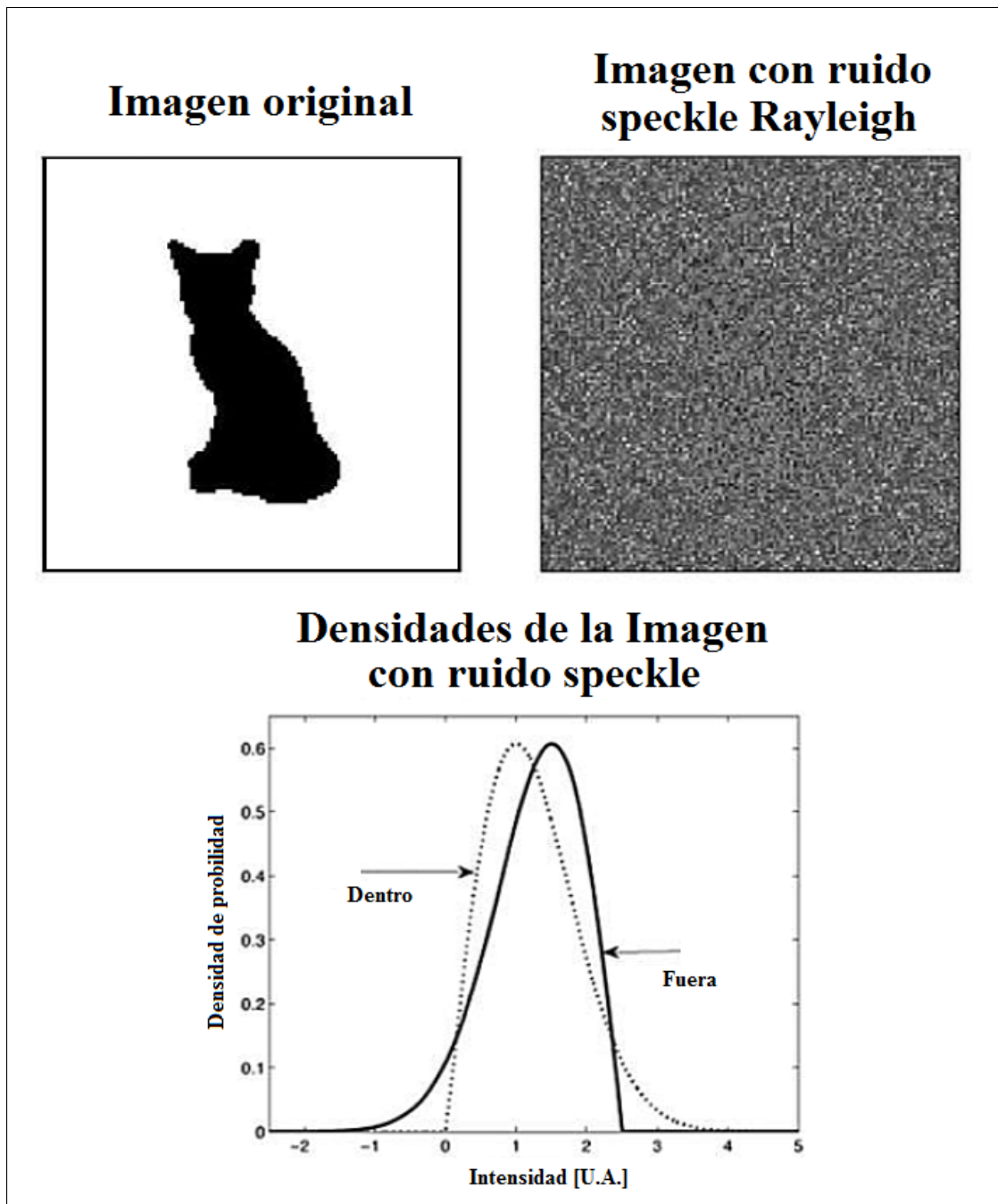
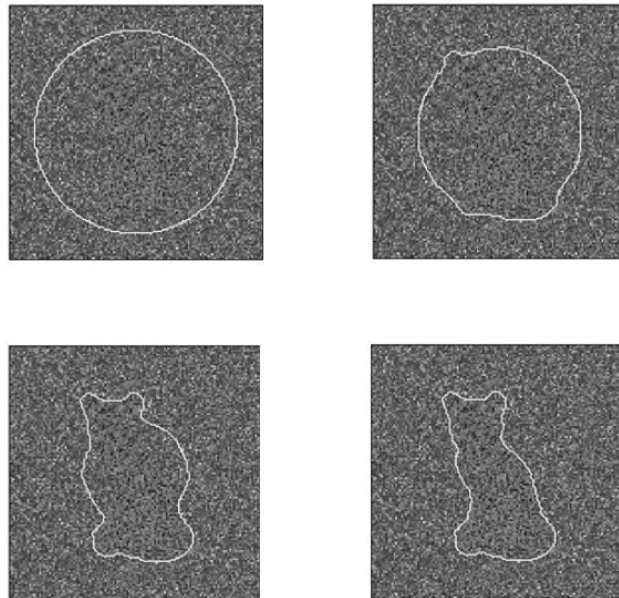


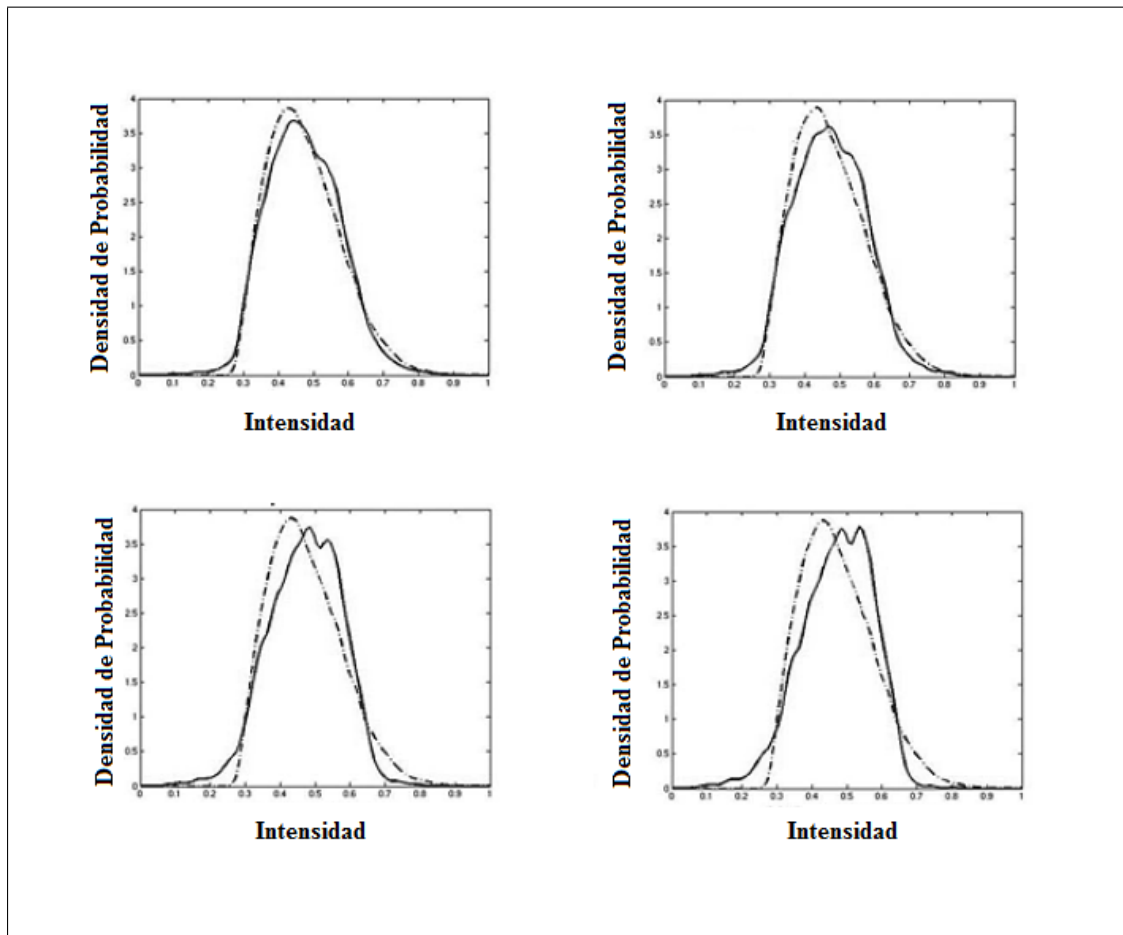
FIGURA 5.2: Imagen simulada con ruido speckle de distribución Rayleigh. A un contorno conocido, a la izquierda, se superpone a un patrón speckle con distribución Rayleigh, a la derecha. A simple vista no se distingue el contorno original en la imagen simulada con ruido speckle.

Tomado de Michailovich, Rath, and Tannenbaum, 2007

### Evolución del contorno deformable por distribución estadística



**FIGURA 5.3:** Segmentación por contornos deformables con información estadística a priori. Aprovechando la diferencia en la distribución estadística (aunque tengan la misma media y desviación estándar) entre las dos regiones de la imagen simulada, es posible deformar un contorno inicial para segmentar y restaurar con bastante precisión la imagen original. Tomado de Michailovich, Rathi, and Tannenbaum, 2007



**FIGURA 5.4:** Evolución de las distribuciones en contornos deformables por distribuciones a priori. Aprovechando la diferencia en la simetría de las distribución estadística de las regiones el contorno se deforma paulatinamente hasta minimizar la distancia de Kullback-Leibler entre la distribución de la imagen y la superposición de las distribuciones a priori. Se aprecia la evolución de la distribución inicial y su descomposición por la superposición de los dos modelos conocidos a priori. Tomado de Michailovich, Rathi, and Tannenbaum, 2007

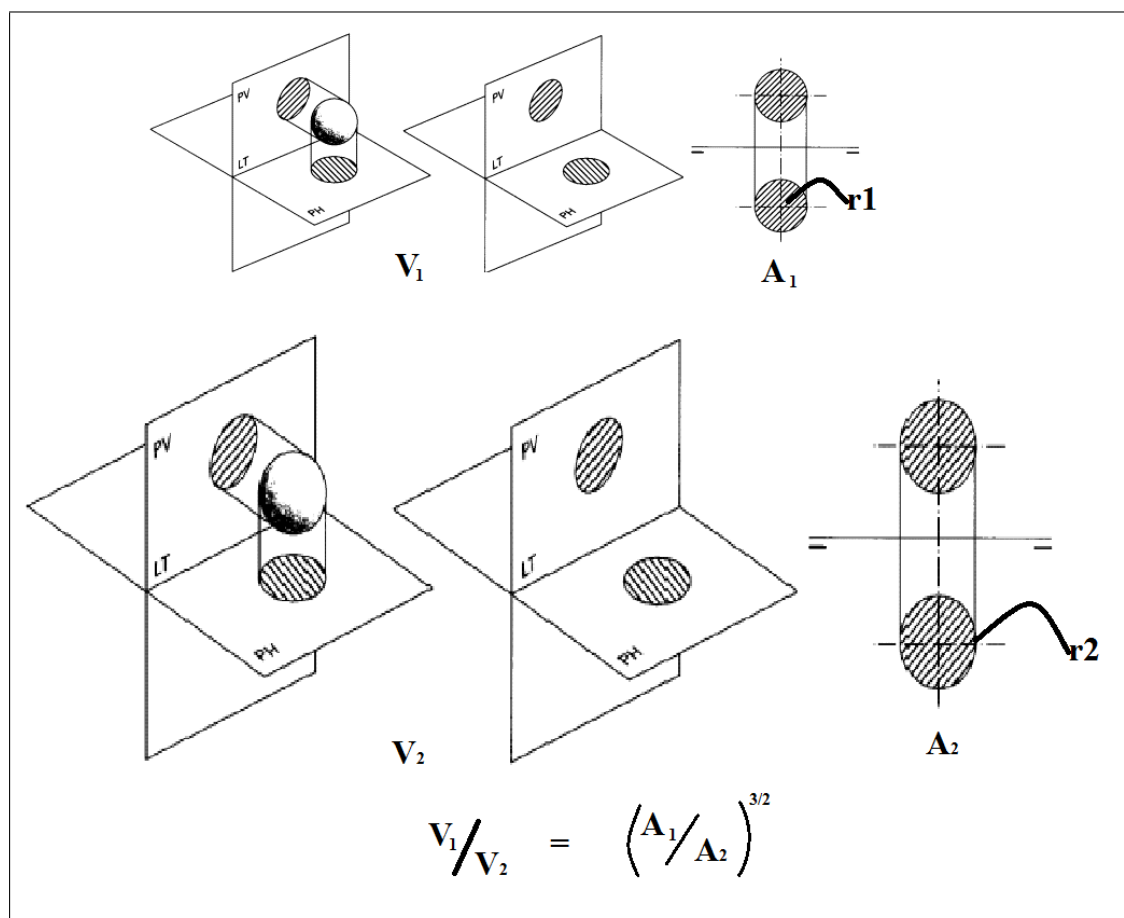


FIGURA 5.5: Proyecciones volumétricas. El cociente entre dos volúmenes se puede evaluar sin conocer previamente los volúmenes, a partir las áreas de sus proyecciones en un plano.

## 5.5 Conclusiones

El nuevo enfoque propuesto para evaluar la fracción de eyección se puede resumir en los siguientes enunciados:

- Se segmentan las imágenes ecocardiográficas con compresión logarítmica usando contornos deformables por distancia estadística entre las distribuciones HG0 de cámara y miocardio, a partir de un contorno inicial.
- Se evalúan las áreas de las proyecciones volumétricas sin usar aproximaciones geométricas.
- Se evalúa el cociente (VFS/VFD) a partir de las áreas de las proyecciones volumétricas.

Con este enfoque se consigue:

- Eliminar las aproximaciones geométricas.
- Reducir drásticamente las variabilidades intra e inter observador, puesto que la segmentación final depende de las propiedades estadísticas del ruido speckle independientemente del trazado inicial, el cual sólo condiciona el tiempo de cómputo.
- Usar imágenes en formato DICOM con compresión logarítmica, independientemente del fabricante, puesto que es un estándar común a todos los equipos disponibles en el mercado.

## Capítulo 6

# Estudio Clínico

### 6.1 Introducción

En la práctica clínica es importante disponer de elementos objetivos para la toma de decisiones que inciden en el diagnóstico, pronóstico y conducta terapéutica sobre los pacientes; sin olvidar que, como apunta Bland and Altman, 1999, "... la práctica clínica implica mediciones in vivo de variables... que pueden ser extremadamente difíciles, o imposibles, de medir directamente sin efectos adversos sobre el paciente y por consiguiente su valor real es desconocido... en su lugar disponemos de métodos indirectos... que podemos comparar con el estándar de oro, pero esto no implica - o no debería implicar - que éste esté libre de incertidumbre..."<sup>1</sup>

En cardiología, un parámetro muy conocido para evaluar la función ventricular es la fracción de eyección (FE), cuyo estándar de oro para su cuantificación es la resonancia magnética nuclear (CRMN), aunque la técnica de imagen más utilizada para evaluarla es la ecocardiografía. Este parámetro tiene múltiples aplicaciones clínicas (Galiuto, 2011), por lo que su cuantificación debe procurar los aspectos fundamentales de cualquier medición: exactitud (estar próxima a su valor real y/o guardar concordancia con el estándar de oro) y precisión (mínima incertidumbre, que se cuantifica por el tamaño del intervalo donde se encuentra la medición).

La CRMN debido a su alta resolución espacial junto con un buen contraste entre la sangre y el miocardio; que han permitido delimitar adecuadamente el endocardio y el epicardio; se ha impuesto como el estándar de referencia para evaluar la función del VI por su precisión y reproducibilidad (Alfakih et al., 2004). A pesar de que diferentes técnicas y/o modalidades de la ecocardiografía intentan proveer una información

---

<sup>1</sup>"...In clinical medicine we often wish to measure quantities in the living body, such as cardiac stroke volume or blood pressure. These can be extremely difficult or impossible to measure directly without adverse effects on the subject and so their true values remain unknown. Instead we have indirect methods of measurement, and when a new method is proposed we can assess its value by comparison only with other established techniques rather than with the true quantity being measured. We cannot be certain that either method gives us an unequivocally correct measurement and we try to assess the degree of agreement between them. The standard method is sometimes known as the 'gold standard', but this does not - or should not - imply that it is measured without error..." J Martin Bland and Douglas G Altman (1999). "Measuring agreement in method comparison studies". In: *Statistical Methods in Medical Research* 8.2. PMID: 10501650, pp. 135-160. DOI: [10.1177/096228029900800204](https://doi.org/10.1177/096228029900800204). eprint: <http://dx.doi.org/10.1177/096228029900800204>. URL: <http://dx.doi.org/10.1177/096228029900800204>, pág. 135.



más exacta y precisa de este parámetro de la función ventricular; tales como la utilización de contrastes ultrasónicos y más recientemente el empleo de la ecocardiografía 3D; la ecocardiografía continúa teniendo serias limitaciones en su exactitud y precisión debido a su pobre contraste (asociado al ruido speckle) que introduce una marcada variabilidad intra e inter-observador adicional a la incertidumbre introducida por las aproximaciones geométricas.

Como consecuencia de las anteriores consideraciones, dado que toda medición en la práctica clínica debe minimizar, en lo posible, la variabilidad asociada a apreciaciones subjetivas y prescindir de aproximaciones geométricas es necesario introducir técnicas de medición que minimicen la variabilidad intra e inter observador y prescindan de aproximaciones geométricas. Esto puede conseguirse por una parte con la utilización de modelos matemáticos y/o estadísticos que usen propiedades y/o variables que no dependan de aproximaciones geométricas; y de otra parte, limitando la participación del operador a la adquisición de la información, pero minimizando la influencia dicha labor en la evaluación de los parámetros involucrados en los cálculos. Justamente, estos dos aspectos son lo que más influyen en la elevada incertidumbre presente en la valoración de la FE por ecocardiografía.

La obtención de una medición más exacta y precisa en ecocardiografía ha tenido limitaciones y continúa siendo un procedimiento muy dependiente del operador y de aproximaciones geométricas. Los avances matemáticos y estadísticos han aportado recientemente un nuevo modelo estadístico que permite la utilización del ruido speckle para caracterizar mejor el borde endocárdico reduciendo drásticamente la variabilidad asociada con el operador y prescindiendo de aproximaciones geométricas; por lo que a la luz de este nuevo adelanto, la exactitud y precisión de la valoración ecocardiográfica de la FE podrían acercarse y ser comparables a la CRMN. Esto motiva la realización un estudio que permita evaluar, comparar y validar clínicamente este nuevo método de segmentación ecocardiográfica.

La descripción estadística del ruido speckle con la nueva distribución HG0 permite aplicarla al modelado estadístico de la distribución de amplitudes de los pulsos de ultrasonido dispersados de las estructuras cardíacas con el fin de obtener una segmentación ventricular que diferencie mejor el endocardio del miocardio, y de la cavidad ventricular (en las imágenes con compresión logarítmica del estándar DICOM); para potencialmente tener una medición de la FE en la que se limita la participación del operador a la adquisición de las imagen y a un trazado inicial aproximado del endocardio, puesto que la delimitación final está completamente caracterizada por la distribución HG0 con independencia del trazado inicial (Navarrete, 2016)

Este estudio se ha diseñado para comparar la exactitud y concordancia de la evaluación de la FE entre las medidas efectuadas por ecocardiografía bidimensional usando un nuevo método de segmentación basado en la distribución HG0; con las medidas

realizadas por resonancia magnética cardíaca (CRMN), el actual estándar de oro en las imagen cardíaca no invasiva.

## 6.2 Material Y Métodos

Se incluyeron 27 pacientes para realizar un análisis retrospectivo de la FE, en un grupo de pacientes formado por: 17 hombres y 10 mujeres; con una edad promedio de 56,74 años. 9 pacientes con diagnóstico de infarto agudo de miocardio; 9 pacientes con diagnóstico de enfermedad coronaria crónica; 1 paciente con diagnóstico de valvulopatía aórtica; 3 pacientes con diagnóstico de insuficiencia mitral; 3 pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardíaca; 1 paciente con diagnóstico de comunicación interauricular; 1 paciente con aneurisma de aorta y 1 paciente con miocardiopatía periparto. El estudio fue sometido para su aprobación al comité de ética institucional en lo referente al uso de los datos de la historia clínica, de los resultados de los estudios por CRMN y de las imágenes correspondientes a los ecocardiogramas realizados; el comité de ética aprobó la realización del estudio (Ver apéndice C).

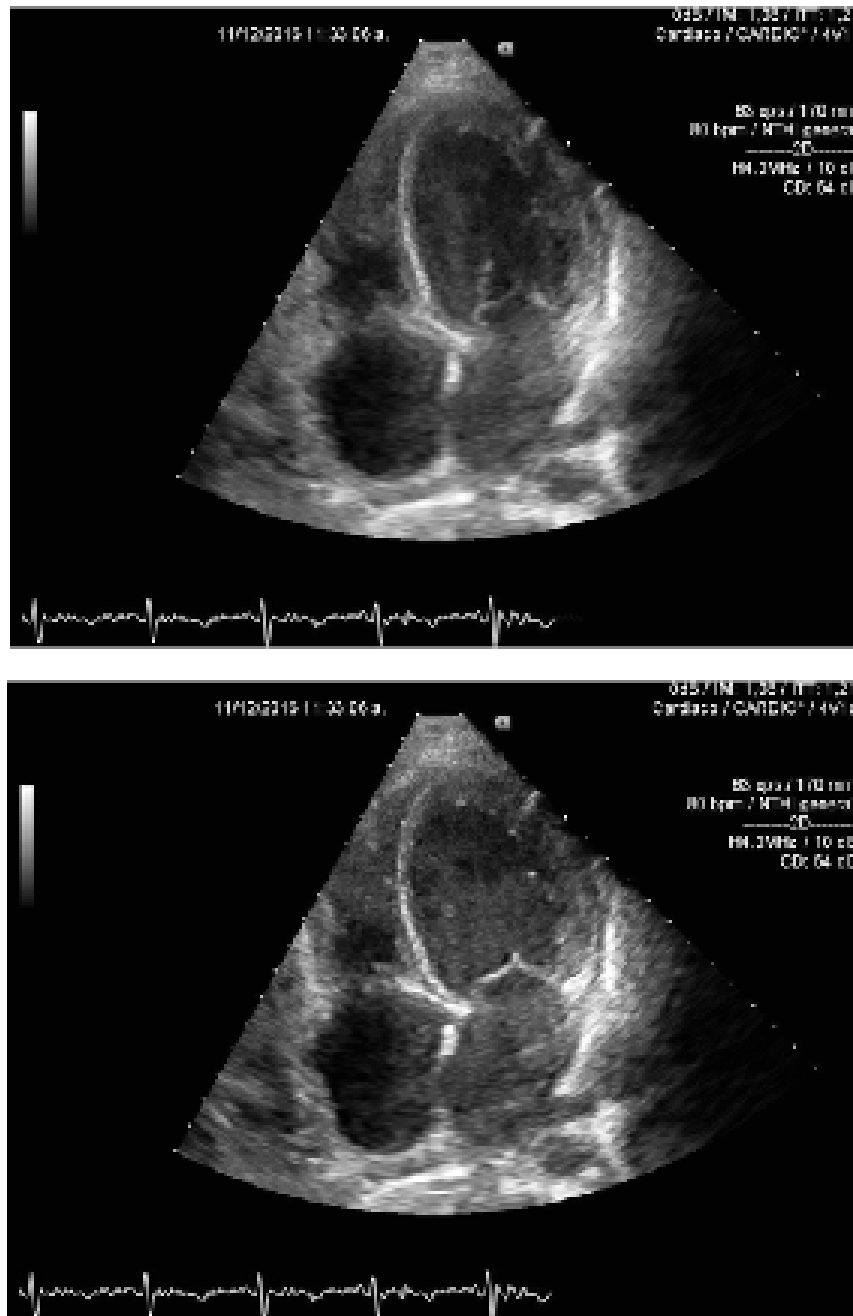
Los estudios de CRMN se realizaron en un sistema SIEMENS, Magnetom Avanto (Erlangen, Germany). Los exámenes utilizaron una secuencia de precesión libre de estado estacionario (SSFP) en espacio K segmentado usando una técnica de disparo EKG prospectivo con ajuste retrospectivo de las fases del corazón adquiriendo 20 fases cardíacas. Los parámetros de formación de imágenes fueron los siguientes: tiempo de repetición 44.4 ms; tiempo de eco 1.25 ms; ángulo de inclinación 80°; matriz 240 × 206; grosor de cortes 8 mm; separación de cortes 2 mm en el eje corto; resolución temporal entre 20 y 50 segundos dependiendo de la frecuencia cardíaca del paciente. Los ajustes de las ventanas se adaptaron visualmente en función del contraste de la imagen individual. Los datos de imagen se transfirieron para su análisis a una estación de trabajo externa equipada con un paquete dedicado de software cardíaco (MRI-Mass, versión 5.0, Medis, Leiden, Países Bajos).

Se realizaron los exámenes ecocardiográficos bidimensionales de acuerdo a con las recomendaciones de la Sociedad Europea de Ecocardiografía (Lang et al., 2015a), en equipo comercial disponible en el servicio SIEMENS ACUSON SC 2000 (Erlangen, Germany) para la adquisición de las imágenes, se calculo de FE por el método de Simpson.

Las imágenes correspondientes de los estudios ecocardiográficos bidimensionales con compresión logarítmica del fabricante fueron luego almacenadas en formato DICOM y cargadas posteriormente a un software prototipo <sup>2</sup> para la realización de la segmentación cardíaca usando el modelado estadístico con la distribución HG0, con el protocolo que se detalla a continuación:

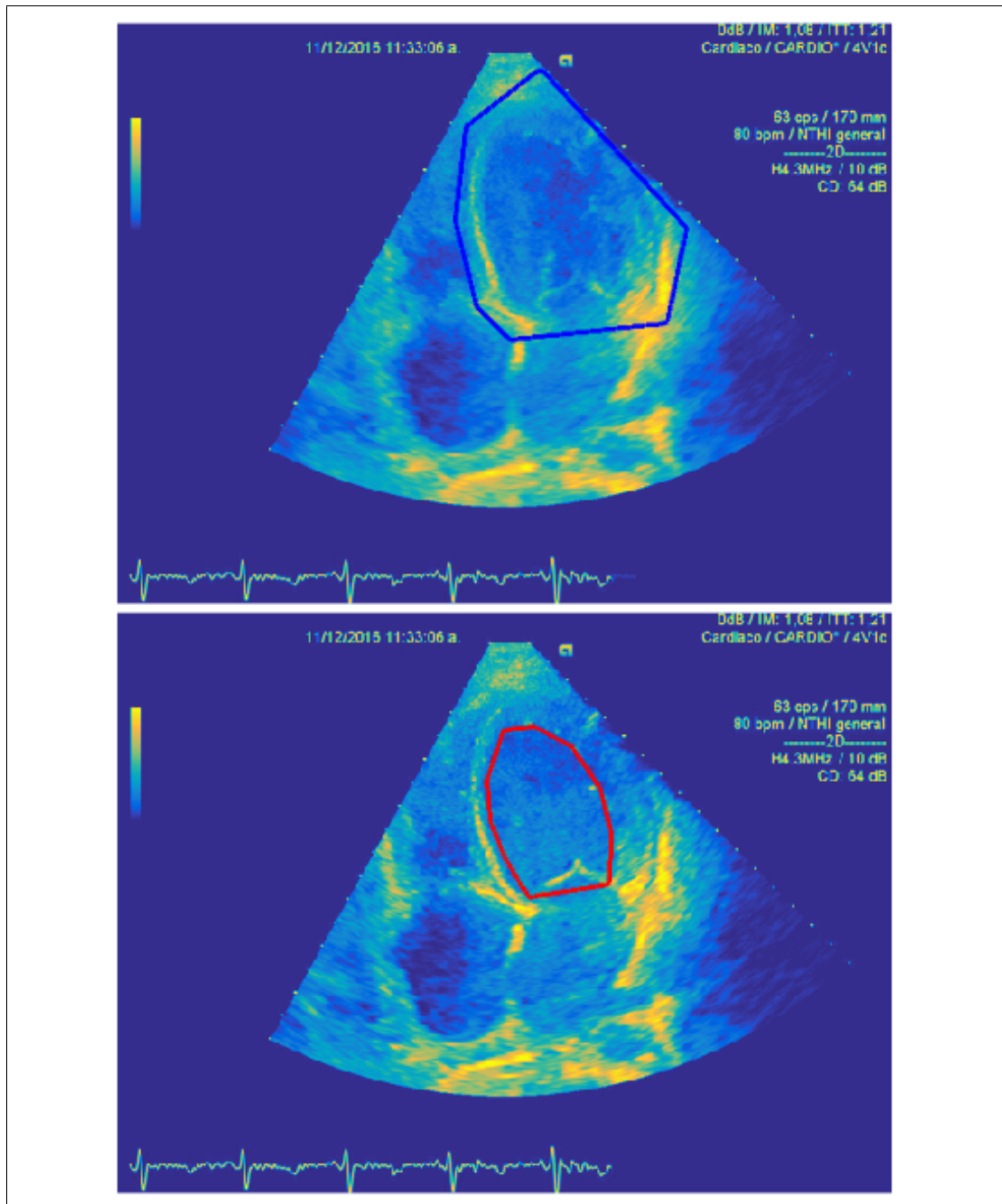
<sup>2</sup>Este software prototipo fué desarrollado en el marco de un Programa de Cooperación para el Desarrollo entre las entidades CARDIOLAB Colombia y la ONG Asociación Acuerdo Intercultural, España.

- Se analizó cada estudio ecocardiográfico en las vista apical de cuatro cavidades cuadro a cuadro, definiendo la **Diástole Final (FD)** como el cuadro antes del cierre de la válvula mitral; y la **Sístole Final (FS)** como el cuadro antes de la apertura de la válvula mitral, como se ilustra en la figura 6.1



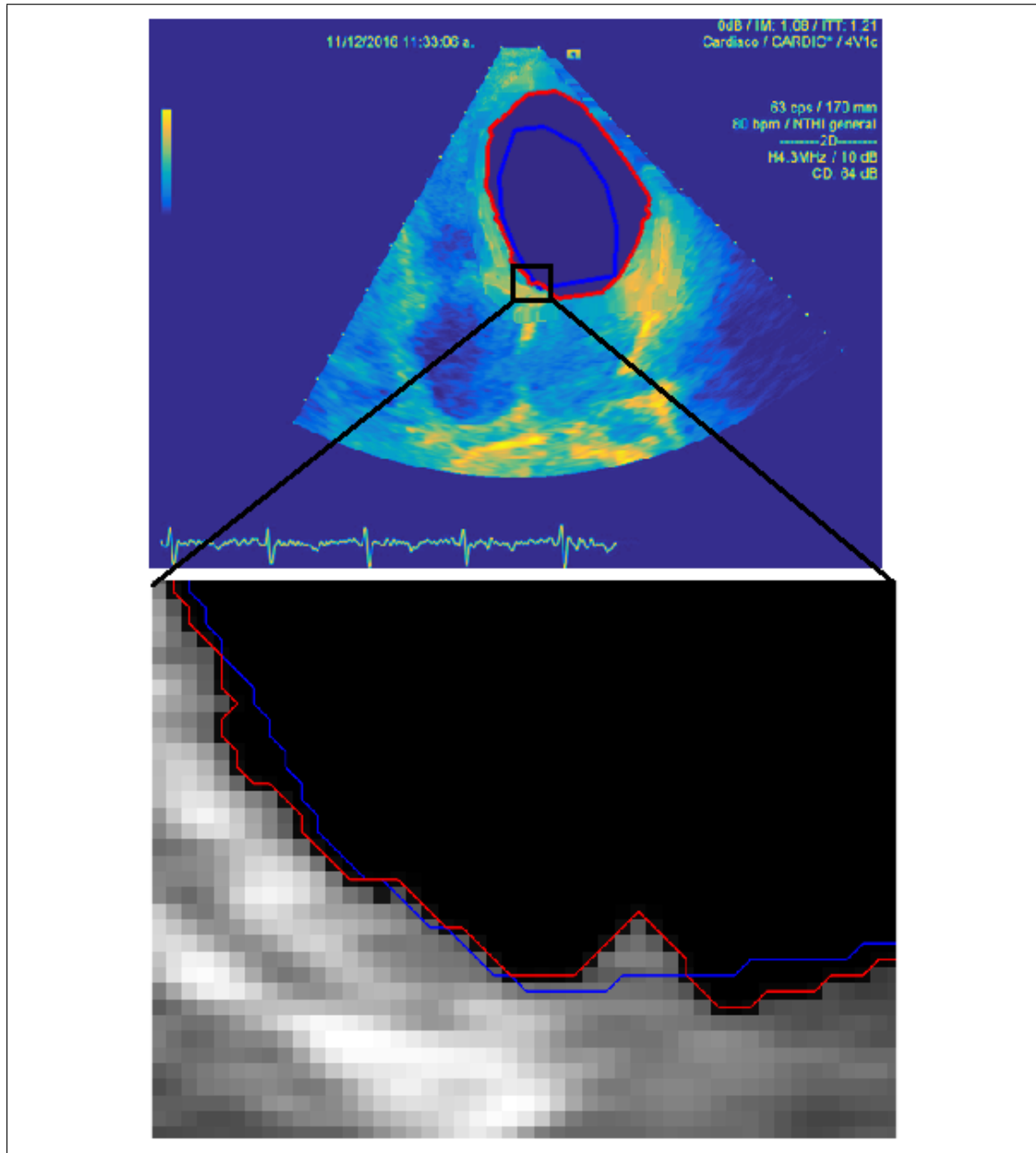
**FIGURA 6.1:** Cuadros originales en formato DICOM. Se definió el final de diástole (FD) como el cuadro antes del cierre de la válvula mitral (arriba) y el final de la sístole (FS) se definió como el cuadro antes de la apertura de la válvula mitral (abajo)

- Usando la distribución HG0 se caracteriza el speckle formado para mejorar el contraste de las imágenes de FS y FD. Luego de realizar esta caracterización del speckle, se hace una trazado aproximado del endocardio en el cuadro de sístole y de una **Región de Interés (ROI)** exterior al ventrículo en el cuadro de diástole como se ilustra en la figura 6.2



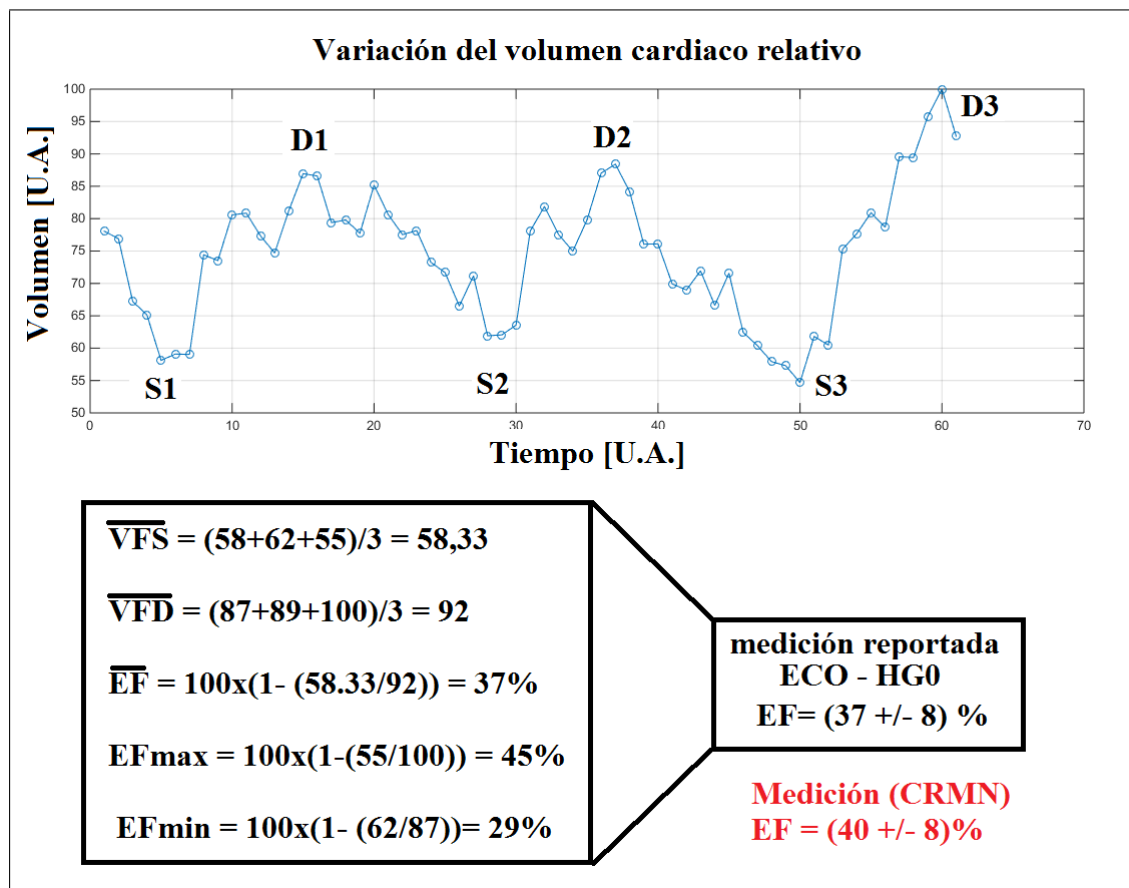
**FIGURA 6.2:** Delimitación aproximada de bordes y regiones de interés (ROIs). Usando la distribución HG0 se caracteriza el speckle formado para mejorar el contraste de las imágenes de FS y FD. Luego de realizar esta caracterización del speckle, se hace una trazado aproximado del endocardio en el cuadro de sístole (abajo) y de una región de interés (ROI) exterior al ventrículo en el cuadro de diástole (arriba)

- Usando la técnica de contornos deformables por distancia estadística entre las distribuciones HG0 de cámara y endocardio, el contorno interior se deforma hasta caracterizar unívocamente el endocardio. Es decir, se realiza un proceso iterativo hasta que el contorno no se deforma o fluctúa por debajo del límite de resolución de 2 píxeles por cada elemento de la frontera (endocardio), como se ilustra en la figura 6.3



**FIGURA 6.3:** Ejemplo típico de Segmentación con HG0. Usando la técnica de contornos deformables por distancia estadística entre las distribuciones HG0 de cámara y endocardio, el contorno interior se deforma hasta caracterizar unívocamente el endocardio. Es decir, se realiza un proceso iterativo hasta que el contorno no se deforma o fluctúa por debajo del límite de resolución de 2 píxeles por cada elemento de la frontera i.e. del endocardio (abajo)

- Se realiza la valoración del cociente (VFS/VFD) usando la proyección topológica espacial de volumen, sin aproximaciones geométricas, y se traza una gráfica de la evolución del volumen cardíaco para evaluar la incertidumbre de la medición, junto a los de 2 píxeles de incertidumbre por cada elemento de la frontera siguiendo los lineamientos de la Guía para la expresión de la incertidumbre en las mediciones (JCGM - Joint Committee for Guides in Metrology, 2008, Ruiz, García, and Mesa, 2010). Es importante anotar que la mayor contribución a la incertidumbre (4% en promedio) se debe a la variabilidad de la fracción de eyección y por tanto es común a los dos métodos. Es decir, debido a que la FE no es constante, el promediado durante 20 ciclos cardíacos que se realiza en la CRMN introduce una inevitable incertidumbre en la medición reportada, adicional a la resolución espacial inherente de dos píxeles presente en la delimitación de contornos. (Ver figura 6.4)



**FIGURA 6.4:** Variabilidad de la fracción de eyección. Debido a que la FE no es constante en todos los ciclos cardíacos, el promediado durante 20 ciclos cardíacos que se realiza en la CRMN introduce una inevitable incertidumbre en la medición que se debe reportar; adicional a la incertidumbre asociada a la resolución espacial inherente de dos píxeles presente en la delimitación de contornos.

### 6.3 Análisis Estadístico

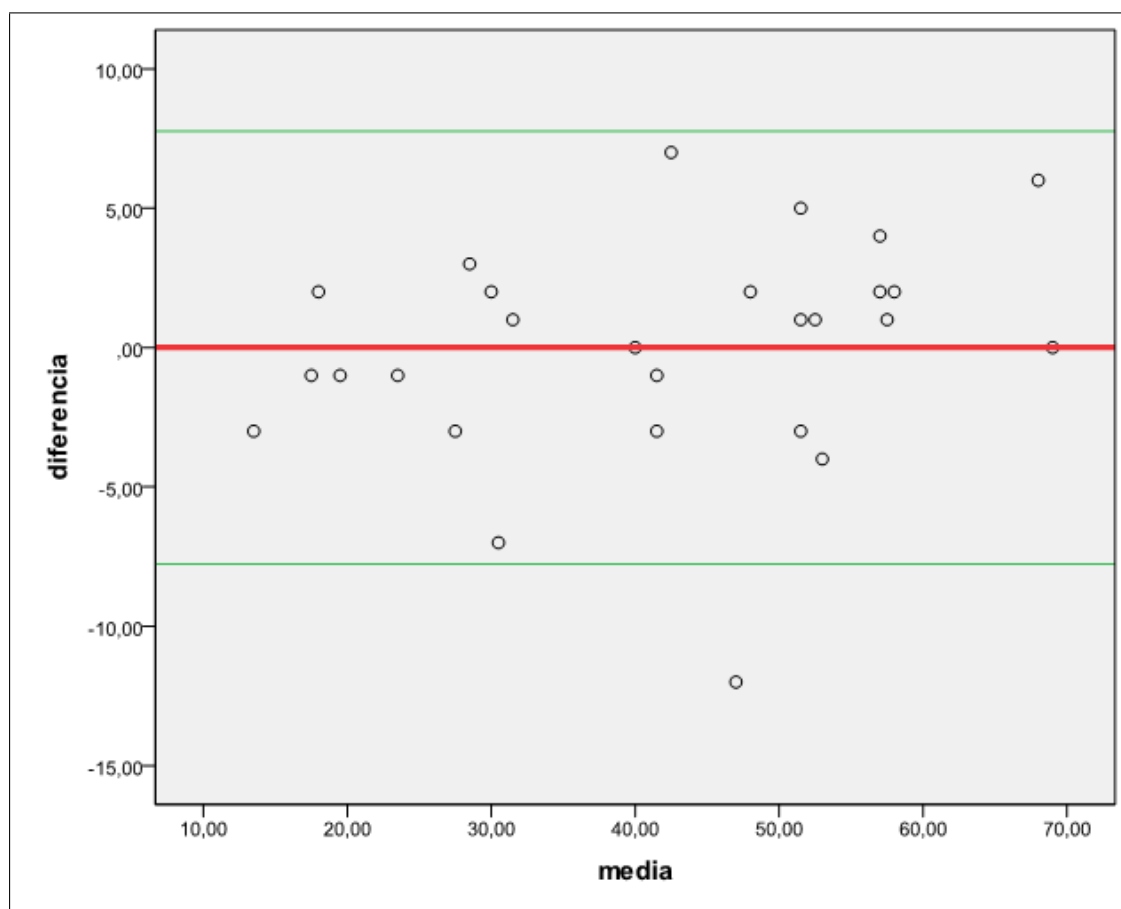
En el estudio se realiza análisis descriptivo de las variables, también se analiza la correlación y la comparación entre los dos métodos. El análisis descriptivo de las variables continuas se llevó a cabo por medio de la observación de los valores máximos y mínimos; y el cálculo de los promedios y de las desviaciones estándar. El análisis de correlación se realiza con el método de correlación de Pearson ( $r$ ), con un 95% de intervalo de confianza. Además, para la comparación entre los métodos se emplea la prueba de Bland & Altman (Altman and Bland, 1983 y Bland and Altman, 1999), para lo cual se usó el software estadístico SPSS versión 20. El reporte de la FE por CRMN lo mismo que el análisis de las imágenes ecocardiográficas se efectuaron por dos observadores independientes; realizaron las mediciones por CRMN desconociendo el análisis y el cálculo con la nueva segmentación ecocardiográfica propuesta con la distribución HG0 que a su vez desconoce el reporte de la CRMN.

### 6.4 Resultados

Inicialmente se realiza prueba de normalidad para la distribución de los valores de la FE tanto por RNM como para la FE estimada por la distribución HG0, para lo cual se efectuó el test de Shapiro–Wilk, con un  $p$ -valor de 0,60 se confirma su distribución normal. La FE media fue de  $41,74 \pm 16,44\%$  según la RM, y de  $41,74 \pm 15,48\%$  por método de segmentación con la distribución HG0. El coeficiente de correlación de Pearson ( $r$ ) fue de 0,97 con un coeficiente de determinación de 0,94, con lo que tenemos una correlación muy buena entre los valores obtenidos por RNM y la nueva distribución HG0 para la cuantificación de la FE por este nuevo método. Se realiza un análisis de concordancia (El test de Bland-Altman) revela que NO HAY diferencias entre las técnicas tampoco sesgos sistemáticos. Las desviaciones medias mostraron NO diferencias clínicamente relevantes en los valores de la FE. Los resultados de los análisis de concordancia del test de Bland & Altman se muestran en la Figura 6.5.

### 6.5 Discusión

La evaluación de la función sistólica ventricular se pueden realizar con el empleo de diferentes técnicas no-invasivas de imagen cardíaca. Cada técnica presenta unas características muy específicas, con conocidas ventajas y limitaciones para su utilización. En el momento actual, la técnica más ampliamente usada para el análisis funcional y anatómico es la ecocardiografía bidimensional. Es accesible, económica, puede realizarse en la cabecera del paciente, permite evaluación anatómica de las diversas estructuras cardíacas, posibilita el análisis de la función cardíaca con el empleo de las diferentes modalidades de ecocardiografía Doppler, pudiendo aún realizarse a la cabecera del paciente en el ambiente de cuidados intensivos y del servicio de urgencias. Presenta, sin



**FIGURA 6.5:** Análisis de concordancia (test de Bland & Altman) para el análisis de concordancia de los valores de la FE cuantificados por la nueva distribución HG0 y la CRMN.



embargo, limitaciones relacionadas con el paciente (limitada ventana ecocardiográfica por ejemplo: pacientes obesos y con EPOC), limitaciones relacionadas con el operador (experiencia, conocimiento del equipo, optimización de la imagen obtenida, etc.). El uso de una nueva distribución de probabilidades del ruido speckle permite realizar una segmentación cardíaca y en particular de cavidad ventricular. Los equipos de ultrasonido utilizan la compresión logarítmica (propios de cada fabricante) para ajustar la imagen al rango dinámico de la pantalla. Se investigó si el análisis estadístico con la distribución HG0 de las imágenes ecocardiográficas obtenidas con la compresión logarítmica se podría calcularse la FE y ver su correlación con la cuantificación de la FE realizada con la CRMN. En este estudio de validación clínica inicial donde se introduce un concepto de “rango” de la fracción de eyección ya que es una medida que no es tan precisa como creemos los clínicos, plantearía incluso que los médicos tendríamos que comenzar a pensar diferente en términos de intervalos para los valores de la FE. Por otra parte en este estudio de evaluación preliminar tiene ciertas características que es importante considerar, primer se incluyeron pacientes con las más diversas patologías cardiovasculares, hubo pacientes con diagnóstico de cardiopatía isquémica, miocardiopatía dilatada, de etiología valvular y congénita, abarcando de esta forma un amplio espectro de utilización clínica. El segundo aspecto a resaltar es que con este método de segmentación con la distribución HG0 se realiza en un solo ciclo cardíaco como ocurre con el método tradicional eco 2D del método de Simpson y que el resultado de la RNM es una reconstrucción de varios ciclos cardíacos, por lo tanto el valor estimado con la segmentación HG0 es látilo a látilo y finalmente se abre un campo de exploración muy importante en la imagen cardiovascular donde con la segmentación HG0 sería posible reducir al mínimo la participación del operador en los cálculos de la FE. Lo que se plantea en este trabajo es que la FE es una medición que tiene un grado de incertidumbre y que el patrón oro de evaluación por RNM cumple con este criterio de incertidumbre, por tanto entramos a un campo de discusión y debate donde es posible cambiar en un futuro el “Stato Quo” de la medición de la función ventricular.

## 6.6 Conclusiones

Este es el primer estudio en el que intenta validar un nuevo método de segmentación ecocardiográfica usando el modelado estadístico basado en la distribución HG0. Este método muestra una muy buena correlación con la CRMN. Con esta primera validación inicial y que por los resultados obtenidos en la que se elimina totalmente la subjetividad del operador para la delimitación del endocardio o la colocación de puntos para delimitar el endocardio para que el sistema realice los cálculos, se abre la puerta para un análisis de la función ventricular libre de apreciaciones subjetivas y libre de asunciones geométricas usando un estándar universal como es el estándar DICOM, independiente del fabricante y susceptible de utilizar en entornos clínicos típicos en los que los parámetros del amplificador logarítmico no están disponibles.

## Capítulo 7

# Conclusiones y Trabajo Futuro

### 7.1 Conclusiones


- Se ha propuesto y validado clínicamente un nuevo método de valoración de la fracción de eyección que por primera vez utiliza las propiedades del ruido speckle, en lugar de mejorar el contraste suprimiéndolo como se hace tradicionalmente.
- El nuevo enfoque permite realizar la segmentación de las cavidades cardíacas usando la nueva distribución de probabilidad HG0, en imágenes con compresión logarítmica en formato DICOM ya que las propiedades estadísticas modeladas por esta distribución permiten diferenciar de manera robusta la cavidad ventricular, las paredes del miocardio y el endocardio.
- Los resultados del estudio clínico permiten afirmar que la cuantificación de la FE usando las propiedades estadísticas del ruido speckle i.e. la distribución HGO, para la segmentación ventricular de las imágenes obtenidas por ecocardiografía 2D tiene buena concordancia con las medidas realizadas por CRMN.
- Los resultados obtenidos permiten afirmar que el nuevo enfoque para la cuantificación de la FE usando la distribución HG0 en la segmentación ventricular de las imágenes obtenidas por ecocardiografía 2D con compresión logarítmica es una técnica promisorio con futuras aplicaciones clínicas.
- Se abre un campo promisorio de estudio alrededor de la incertidumbre inevitablemente presente en cualquier medición, y sus implicaciones en la práctica clínica, las conductas terapéuticas y las fiabilidades diagnóstica y pronóstica.

## 7.2 Trabajo futuro

- Este primer trabajo de validación es el inicio de una línea de investigación clínica para el desarrollo de un modelo rápido y eficiente de cuantificación de la FE usando la distribución HG0.
- El trabajo presentado se realiza en un reducido número de pacientes, pero con una diversidad significativa de patologías cardiovasculares. Futuros trabajos podrían encaminarse a estudiar condiciones clínicas más homogéneas tales como: cardiopatía isquémica, miocardiopatía dilatada, cardiopatía hipertensiva, etc.
- Futuros estudios podrían desarrollarse alrededor de la evaluación on-line i.e. en tiempo real de la FE, con el fin de correlacionarla con el promedio inevitable que realiza la valoración con CRMN.
- Otra línea de actuación para explorar podría estar en el estudio de la variabilidad de la FE y su correlación con diversas patologías.
- Es factible, usando los contornos deformables con información estadística del ruido speckle descrita en este trabajo, realizar estudios sobre la motricidad del borde endocárdico y su correlación con la función cardíaca.
- Futuros trabajos deberían orientarse a estudiar las implicaciones de la incertidumbre en la medición de FE en las conductas diagnósticas, pronósticas y terapéuticas que actualmente utilizan valores de la FE.
- Una línea de investigación tecnológica promisorio es el desarrollo de software independiente de formatos propietarios usando el estándar DICOM que está presente en todos los equipos disponibles en los entornos clínicos actuales o, alternativamente, en el diseño e implementación de un centro de procesamiento de imágenes online, con la reducción consecuente de los costos asociados a la adquisición de hardware y software propietarios.

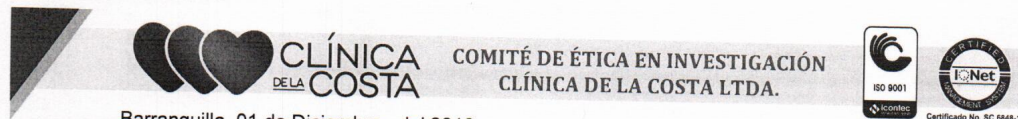
## **Apéndice A**

# **Documentación relativa al Comité de Ética Institucional**

	COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIONES	CODIGO: F-CE-03																												
	FORMATO DE SOMETIMIENTO DE PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN	VERSION: 03 VIGENTE DESDE: Mayo de 2016																												
<table border="1"> <thead> <tr> <th>CRITERIOS</th> <th>OBSERVACIONES</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>• Título del Protocolo</td> <td>NUEVO METODO PARA LA EVALUACION DE LA FRACCION DE EYECCION BASADO EN LAS PROPIEDADES ESTADISTICAS DEL RUIDO SPECKLE</td> </tr> <tr> <td>• Nombre Completo del Investigador Principal</td> <td>OLON NAVARRETE HURTADO</td> </tr> <tr> <td>• Telefono del Contacto</td> <td>3153357070</td> </tr> <tr> <td>• Nombre Completo del Sub-Investigador</td> <td>ALBERTO CADENA B.</td> </tr> <tr> <td>• Telefono de Contacto</td> <td>301 7820759</td> </tr> <tr> <td>• Patrocinador ( Quien entrega los fondos para la realizacion del estudio?)(nombre del patrocinador, telefono de contacto)</td> <td>FONDOS PROPIOS DE LOS INVESTIGADORES</td> </tr> <tr> <td>• Centro(s) de investigación (Institución(es) donde se desarrollará el proyecto, ciudad)</td> <td>UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID</td> </tr> <tr> <td>• Conflicto de intereses (el investigador o los subinvestigadores recibirán o tendrán beneficios de tipo económico por cada paciente involucrado en el estudio)</td> <td>Si ___ No _X_ si su respuesta es SI explique</td> </tr> <tr> <td>Clasificar el Riesgo de la Investigación, ( Investigación sin riesgo, Investigación con riesgo mínimo, Investigación con riesgo mayor que el mínimo) Explique.</td> <td>INVESTIGACION SIN RIESGO</td> </tr> <tr> <td>• Que tipo de información se desea recolectar en este estudio</td> <td>SE DESEA RECOLECTAR LOS DATOS REFERENTES A LA FRACCION DE EYECCION REALIZADOS MEDIANTE RESONANCIA MAGNETICA CARDIACA Y ECOCARDIOGRAFIA MODO BIDIMENSIONAL</td> </tr> <tr> <td>• Definir el Estudio (proposito, procedimientos/metodos, riesgos, beneficios, población a estudiar)</td> <td>SE QUIERE VALIDAR CLINICAMENTE UN NUEVO METODO DE SEGMENTACION DE LA IMAGEN ECOCARDIOGRAFICA A FIN DE EVALUAR EN FORMA AUTOMATICA LA FRACCION DE EYECCION Y COMPARARLA CON EL RESULTADO DE SU MEDICION CON LA RESONANCIA MAGNETICA CARDIACA CONSIDERADA LA PRUEBA DE ORO DE REFERENCIA. SI EL METODO DE SEGMENTACION ES EQUIPARABLE AL DE LA RESONANCIA PERMITIRIA OBIAR MUCHOS DE LAS LIMITACIONES DE LA ECOCARDIOGRAFIA Y OBIARI LA INTERVENCION DEL OPERADOR EN LOS CALCULOS.</td> </tr> <tr> <td>• Marco Teorico (Breve descripción)</td> <td>De las técnicas de imagen más utilizada en cardiología es la ecocardiografía para evaluar la función ventricular mediante un parámetro muy conocido que es la fracción de eyección (FE), este parámetro tiene múltiples aplicaciones clínicas por lo que su cuantificación debe estar libre en lo posible de apreciaciones subjetivas, asunciones geométricas y menos participación por parte del operador en los parámetros para la realización de los cálculos, por tanto de esta forma la información obtenida será más cercana a la realidad. El conocimiento matemático y estadístico ha aportado en el último tiempo un método de análisis que permite la utilización del ruido speckle para caracterizar mejor el borde endocárdico sin participación de operador, por lo tanto indicaría que a la luz de este nuevo adelanto la utilización de esta metodología sería al menos tan exacta como la de la RMN que es el método de referencia en la actualidad para la medición de la FE, esto motiva a realizar un estudio que permita evaluar, comparar y validar clínicamente este nuevo método de segmentación ecocardiográfica.</td> </tr> <tr> <td>• Test o procedimientos a realizar a los sujetos bajo estudio, incluyendo encuestas</td> <td>No se realizarán estudios o pruebas adicionales en los pacientes. Se utilizarán los datos de la historia clínica y de los valores de las variables ecocardiográficas y de resonancia magnética cardíaca. El manejo estadístico de los datos se planea hacer de la siguiente manera: Se usará test para demostrar la normalidad de distribuciones de los datos (Kolmogorov-Smirnov). En caso de normalidad de usará t de Student o de Mann-Whitney-Wilcoxon. El valor de <math>P &lt; .05</math> será considerado como estadísticamente significativo. El método de comparación será el análisis de regresión lineal y método de Bland-Altman. El coeficiente de correlación de Pearson se usará para valores con distribución normal y el coeficiente de correlación de Spearman en caso de no normalidad.</td> </tr> </tbody> </table>			CRITERIOS	OBSERVACIONES	• Título del Protocolo	NUEVO METODO PARA LA EVALUACION DE LA FRACCION DE EYECCION BASADO EN LAS PROPIEDADES ESTADISTICAS DEL RUIDO SPECKLE	• Nombre Completo del Investigador Principal	OLON NAVARRETE HURTADO	• Telefono del Contacto	3153357070	• Nombre Completo del Sub-Investigador	ALBERTO CADENA B.	• Telefono de Contacto	301 7820759	• Patrocinador ( Quien entrega los fondos para la realizacion del estudio?)(nombre del patrocinador, telefono de contacto)	FONDOS PROPIOS DE LOS INVESTIGADORES	• Centro(s) de investigación (Institución(es) donde se desarrollará el proyecto, ciudad)	UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID	• Conflicto de intereses (el investigador o los subinvestigadores recibirán o tendrán beneficios de tipo económico por cada paciente involucrado en el estudio)	Si ___ No _X_ si su respuesta es SI explique	Clasificar el Riesgo de la Investigación, ( Investigación sin riesgo, Investigación con riesgo mínimo, Investigación con riesgo mayor que el mínimo) Explique.	INVESTIGACION SIN RIESGO	• Que tipo de información se desea recolectar en este estudio	SE DESEA RECOLECTAR LOS DATOS REFERENTES A LA FRACCION DE EYECCION REALIZADOS MEDIANTE RESONANCIA MAGNETICA CARDIACA Y ECOCARDIOGRAFIA MODO BIDIMENSIONAL	• Definir el Estudio (proposito, procedimientos/metodos, riesgos, beneficios, población a estudiar)	SE QUIERE VALIDAR CLINICAMENTE UN NUEVO METODO DE SEGMENTACION DE LA IMAGEN ECOCARDIOGRAFICA A FIN DE EVALUAR EN FORMA AUTOMATICA LA FRACCION DE EYECCION Y COMPARARLA CON EL RESULTADO DE SU MEDICION CON LA RESONANCIA MAGNETICA CARDIACA CONSIDERADA LA PRUEBA DE ORO DE REFERENCIA. SI EL METODO DE SEGMENTACION ES EQUIPARABLE AL DE LA RESONANCIA PERMITIRIA OBIAR MUCHOS DE LAS LIMITACIONES DE LA ECOCARDIOGRAFIA Y OBIARI LA INTERVENCION DEL OPERADOR EN LOS CALCULOS.	• Marco Teorico (Breve descripción)	De las técnicas de imagen más utilizada en cardiología es la ecocardiografía para evaluar la función ventricular mediante un parámetro muy conocido que es la fracción de eyección (FE), este parámetro tiene múltiples aplicaciones clínicas por lo que su cuantificación debe estar libre en lo posible de apreciaciones subjetivas, asunciones geométricas y menos participación por parte del operador en los parámetros para la realización de los cálculos, por tanto de esta forma la información obtenida será más cercana a la realidad. El conocimiento matemático y estadístico ha aportado en el último tiempo un método de análisis que permite la utilización del ruido speckle para caracterizar mejor el borde endocárdico sin participación de operador, por lo tanto indicaría que a la luz de este nuevo adelanto la utilización de esta metodología sería al menos tan exacta como la de la RMN que es el método de referencia en la actualidad para la medición de la FE, esto motiva a realizar un estudio que permita evaluar, comparar y validar clínicamente este nuevo método de segmentación ecocardiográfica.	• Test o procedimientos a realizar a los sujetos bajo estudio, incluyendo encuestas	No se realizarán estudios o pruebas adicionales en los pacientes. Se utilizarán los datos de la historia clínica y de los valores de las variables ecocardiográficas y de resonancia magnética cardíaca. El manejo estadístico de los datos se planea hacer de la siguiente manera: Se usará test para demostrar la normalidad de distribuciones de los datos (Kolmogorov-Smirnov). En caso de normalidad de usará t de Student o de Mann-Whitney-Wilcoxon. El valor de $P < .05$ será considerado como estadísticamente significativo. El método de comparación será el análisis de regresión lineal y método de Bland-Altman. El coeficiente de correlación de Pearson se usará para valores con distribución normal y el coeficiente de correlación de Spearman en caso de no normalidad.
CRITERIOS	OBSERVACIONES																													
• Título del Protocolo	NUEVO METODO PARA LA EVALUACION DE LA FRACCION DE EYECCION BASADO EN LAS PROPIEDADES ESTADISTICAS DEL RUIDO SPECKLE																													
• Nombre Completo del Investigador Principal	OLON NAVARRETE HURTADO																													
• Telefono del Contacto	3153357070																													
• Nombre Completo del Sub-Investigador	ALBERTO CADENA B.																													
• Telefono de Contacto	301 7820759																													
• Patrocinador ( Quien entrega los fondos para la realizacion del estudio?)(nombre del patrocinador, telefono de contacto)	FONDOS PROPIOS DE LOS INVESTIGADORES																													
• Centro(s) de investigación (Institución(es) donde se desarrollará el proyecto, ciudad)	UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID																													
• Conflicto de intereses (el investigador o los subinvestigadores recibirán o tendrán beneficios de tipo económico por cada paciente involucrado en el estudio)	Si ___ No _X_ si su respuesta es SI explique																													
Clasificar el Riesgo de la Investigación, ( Investigación sin riesgo, Investigación con riesgo mínimo, Investigación con riesgo mayor que el mínimo) Explique.	INVESTIGACION SIN RIESGO																													
• Que tipo de información se desea recolectar en este estudio	SE DESEA RECOLECTAR LOS DATOS REFERENTES A LA FRACCION DE EYECCION REALIZADOS MEDIANTE RESONANCIA MAGNETICA CARDIACA Y ECOCARDIOGRAFIA MODO BIDIMENSIONAL																													
• Definir el Estudio (proposito, procedimientos/metodos, riesgos, beneficios, población a estudiar)	SE QUIERE VALIDAR CLINICAMENTE UN NUEVO METODO DE SEGMENTACION DE LA IMAGEN ECOCARDIOGRAFICA A FIN DE EVALUAR EN FORMA AUTOMATICA LA FRACCION DE EYECCION Y COMPARARLA CON EL RESULTADO DE SU MEDICION CON LA RESONANCIA MAGNETICA CARDIACA CONSIDERADA LA PRUEBA DE ORO DE REFERENCIA. SI EL METODO DE SEGMENTACION ES EQUIPARABLE AL DE LA RESONANCIA PERMITIRIA OBIAR MUCHOS DE LAS LIMITACIONES DE LA ECOCARDIOGRAFIA Y OBIARI LA INTERVENCION DEL OPERADOR EN LOS CALCULOS.																													
• Marco Teorico (Breve descripción)	De las técnicas de imagen más utilizada en cardiología es la ecocardiografía para evaluar la función ventricular mediante un parámetro muy conocido que es la fracción de eyección (FE), este parámetro tiene múltiples aplicaciones clínicas por lo que su cuantificación debe estar libre en lo posible de apreciaciones subjetivas, asunciones geométricas y menos participación por parte del operador en los parámetros para la realización de los cálculos, por tanto de esta forma la información obtenida será más cercana a la realidad. El conocimiento matemático y estadístico ha aportado en el último tiempo un método de análisis que permite la utilización del ruido speckle para caracterizar mejor el borde endocárdico sin participación de operador, por lo tanto indicaría que a la luz de este nuevo adelanto la utilización de esta metodología sería al menos tan exacta como la de la RMN que es el método de referencia en la actualidad para la medición de la FE, esto motiva a realizar un estudio que permita evaluar, comparar y validar clínicamente este nuevo método de segmentación ecocardiográfica.																													
• Test o procedimientos a realizar a los sujetos bajo estudio, incluyendo encuestas	No se realizarán estudios o pruebas adicionales en los pacientes. Se utilizarán los datos de la historia clínica y de los valores de las variables ecocardiográficas y de resonancia magnética cardíaca. El manejo estadístico de los datos se planea hacer de la siguiente manera: Se usará test para demostrar la normalidad de distribuciones de los datos (Kolmogorov-Smirnov). En caso de normalidad de usará t de Student o de Mann-Whitney-Wilcoxon. El valor de $P < .05$ será considerado como estadísticamente significativo. El método de comparación será el análisis de regresión lineal y método de Bland-Altman. El coeficiente de correlación de Pearson se usará para valores con distribución normal y el coeficiente de correlación de Spearman en caso de no normalidad.																													

Justifique la razón por la cual este CEI debe aprobar el estudio	SI ___ No ___ si su respuesta es SI explique
• Datos a recolectar	VALOR DE LA FRACCIÓN DE EYECCION REPORTADA, EDAD, GENERO, DIAGNOSTICO CLINICO, DIAGNOSTICO CARDIOVASCULAR
• Involucra medicamentos a evaluar (¿Aprobados por el INVIMA? ¿En Que fase de investigación se encuentra?)	NO INVOLUCRA LA EVALUACION DE MEDICAMENTOS
• Población a estudiar (numero de la muestra, rango de edad, características)	PACIENTES A LOS QUE SE LES REALIZARA RESONANCIA MAGNETICA CARDIACA Y ECOCARDIOGRAMA
• Reclutamiento de población (Criterios de selección, Quien reclutara la población)	SE INCLUIRAN PACIENTES A LOS QUE SE LES HA REALIZADO UNA RESONANCIA MAGNETICA CARDIACA Y UN ECOCARDIOGRAMA. LOS PACIENTES SERAN TOMADOS DE LA BASE DE DATOS DE GRUPO DE TRABAJO DE RESONANCIA Y QUE CONCOMITANTEMENTE TENGAN ECOARDIOGRAMA REALIADO POR EL SERVICIO DE CARDIOLOGIA
• Criterios de exclusión - ¿Quien verifica esto?	PACIENTES A QUIENS NO SE LE HA REALIZADO UNA RESONANCIA MAGNETICA DE CORAZON Y UN ECOCARDIOGRAMA, MENOR DE 18 AÑOS, VERIFICACION POR PARTE DEL SUB-INVESTIGADOR.
• Habrá compensación monetaria para los participantes?	NO HAY COMPENSACION ECONOMICA
• Habrá recolección de especímenes biológicos durante este estudio? Explique Como serán guardados/manipulados?	EL ESTUDIO NO IMPLICA MANIPULACION DE ESPECIMENES BIOLOGICOS
• Tiene póliza de seguridad?	
• Que procedimientos se tendrán en cuenta para minimizar el riesgo de pérdida de confidencialidad o riesgos psicológicos	NO HAY RIESGO PARA LA PERDIDA DE LA CONFIDENCIALIDAD NI TAMPOCO RIESGOS PSICOLOGICOS. LA MANIPULACION DE LA INFORMACION SE HARA SOLO DE LOS DATOS RECOLECTADOS EN UN ESTUDIO HABITUAL DE LA PRACTICA CLINICA CARDIOLOGICA, SE MANTENDRA Y SE GARANTIZARA EL ANONIMATO DE CADA PACIENTE PARA LO CUAL SE USARA UN NUMERO DE INCLUSION SIN EL USO DE SIGLAS O INICIALES DE APELLIDOS POR LO QUE CON ESTO SE GARANTIZA EL ANONIMATO COMPLETO DE LA INFORMACION RECOLECTADA.
• Como se mantendrá la confidencialidad	LA INFORMACION RECOLECTADA SERA MANIPULADA SOLO POR EL INVESTIGADOR Y SUB-INVESTIGADOR
• Describa los recursos disponibles para el proyecto	SE DISPONE DE DOS COMPUTADORES BAJO OFFICE Y MAC, UN PROGRAMA DE SIMULACION DE IMAGENES Y MANEJO ESTADISTICO MATLAB, SISEMA DE VISION DE IMAGNES MEDICAS DICOM DE USO LIBRE.
OBSERVACIONES / COMENTARIOS	
NOMBRE DEL INVESTIGADOR: DR. SOLON NAVARRETE HURTADO	

DR. SOLON NAVARRETE HURTADO  
CARDIOLOGO  
R.M. 14368



Barranquilla, 01 de Diciembre del 2016

Doctor  
**OLON NAVARRETE HURTADO**  
Investigador Principal  
Clínica de la Costa Ltda.  
Cra. 50 80-90  
Ciudad

**Referencia:** Nuevo método para la evaluación de la fracción de eyección basado en las propiedades estadísticas del ruido Speckle

Estimado Dr. Navarrete

Nos permitimos informales que con fecha del 30 de Noviembre del 2016 y como consta en el acta 161 el Comité de Ética en investigación de la Clínica de la Costa Ltda.: reviso y aprobó el siguiente documento del estudio en referencia:

- ✓ Protocolo de investigación, descripción del proyecto
- ✓ Hoja de vida del Dr. Solon Navarrete Hurtado investigador principal
- ✓ Hoja de vida del Dr. Alberto José Cadena Bonfanti, Sub investigador.

El comité de ética en investigación de la clínica de la costa está conformado por diez (10) miembros y se requiere la participación de seis (6) de ellos para lograr el quórum, a continuación relaciono los miembros de este comité que participaron en la revisión y aprobación de los documentos.

- Henry Joseth González Torres, Biólogo ( Presidente)
- Cynthia Manotas Altamar, Medico ( Presidente Suplente)
- Dayira Esther Reyes Molina , Bacterióloga ( Secretaria)
- Sandra Hernández Agudelo, Medico (Representante científico)
- Reina María Bawab Miguel, Bacterióloga (Representante científico )
- Hugo Alvarado Olaya, Abogado ( Representante No científico)
- Jureisy Dayana Osorio Martelo, Técnica en manejo de viveros (Miembro de la comunidad).

Atentamente,

  
**HENRY JOSETH GONZÁLEZ TORRES**  
Presidente del Comité de Ética  
En investigación Clínica de la Costa Ltda.

Carrera 50 80-144 Tel: 3369999 Ext -280 Fax: 3736200  
[comitedelacosta@gmail.com](mailto:comitedelacosta@gmail.com)

## **Apéndice B**

### **Información de los pacientes incluidos en el estudio clínico**



## B.1 Paciente 1

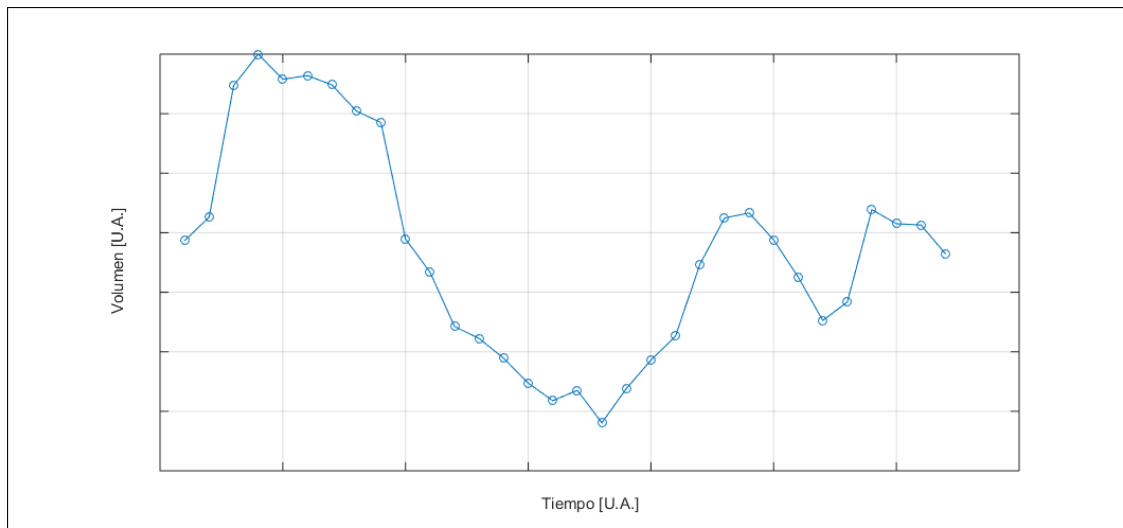
### Información general

- Sexo: Hombre
- Edad: 64 años
- Diagnóstico: Aneurisma de Aorta.

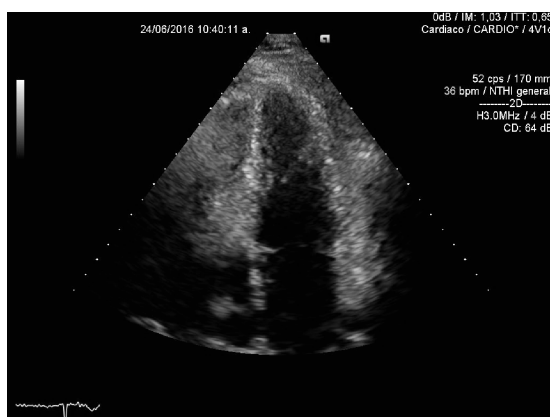
### Mediciones

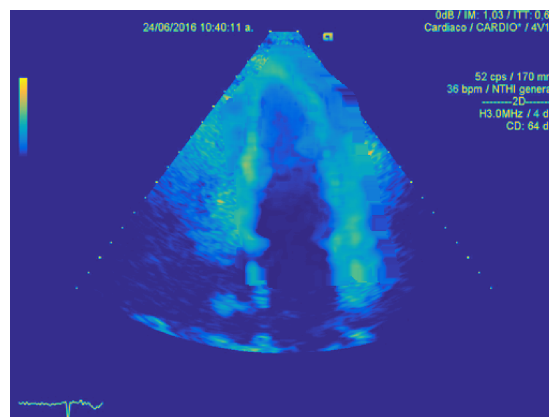
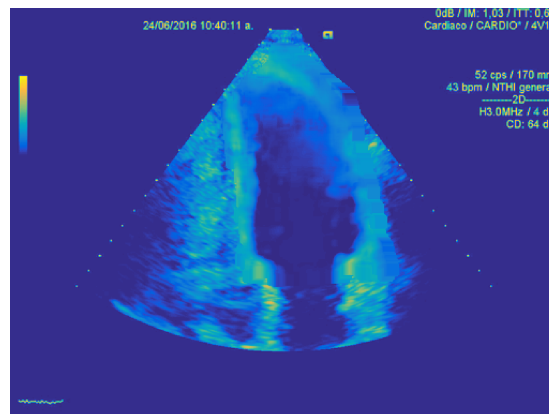
- EF (ECO - HG0) =  $(55 \pm 4) \%$
- EF (CRMN) =  $(59 \pm 4) \%$

### Perfil de evolución del volumen cardíaco relativo

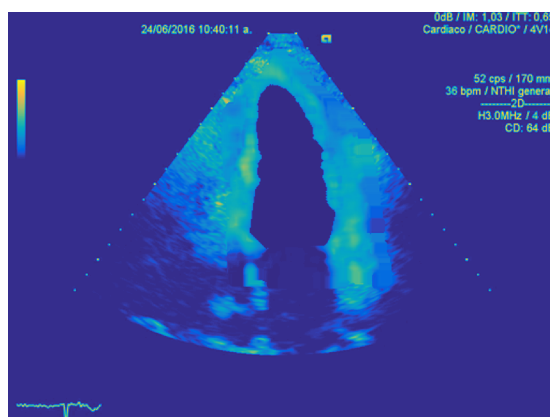
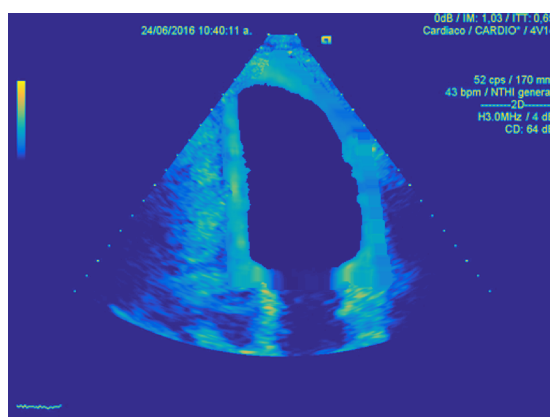


## Cuadros originales en formato DICOM



**Cuadros con mejora de contraste usando HG0**

## Cuadros segmentados



## B.2 Paciente 2

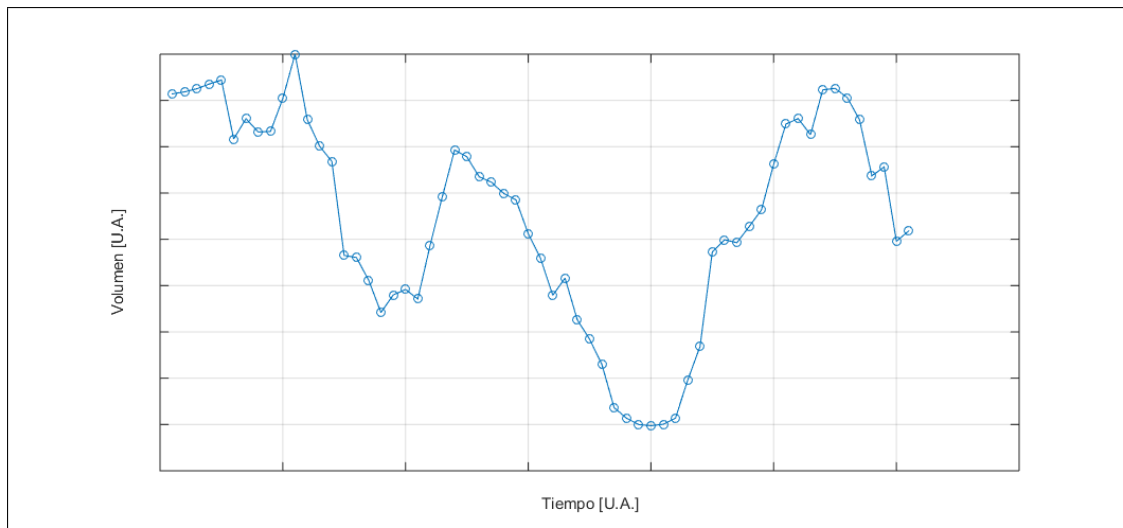
### Información general

- Sexo: Hombre
- Edad: 74 años
- Diagnóstico: Infarto Agudo de Miocardio.

### Mediciones

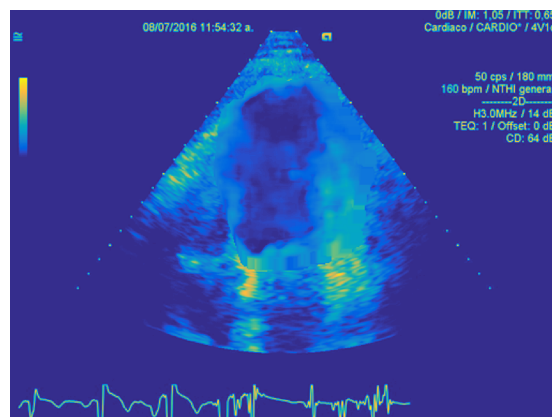
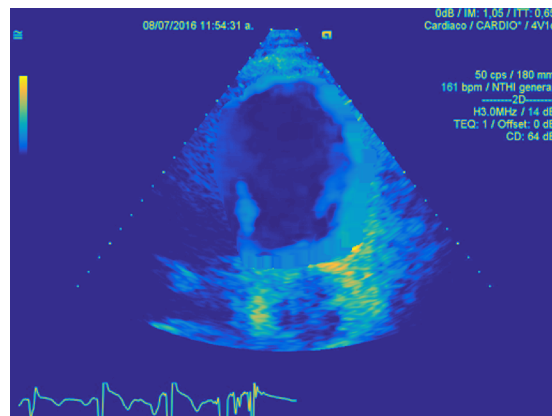
- EF (ECO - HG0) =  $(34 \pm 5) \%$
- EF (CRMN) =  $(27 \pm 4) \%$

### Perfil de evolución del volumen cardíaco relativo

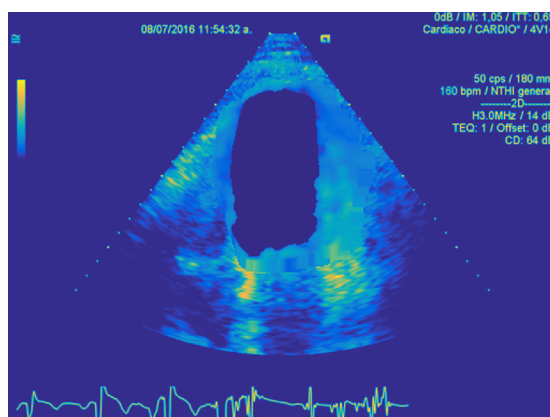
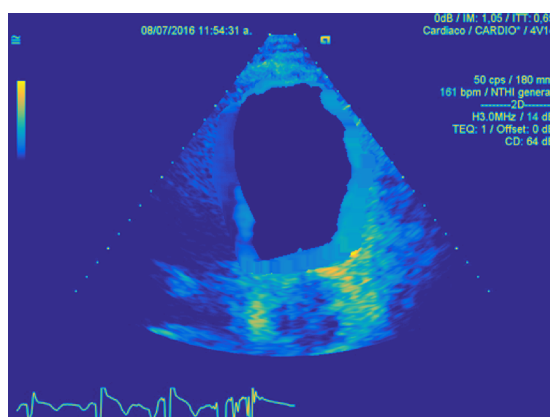


## Cuadros originales en formato DICOM



**Cuadros con mejora de contraste usando HG0**

## Cuadros segmentados





### B.3 Paciente 3

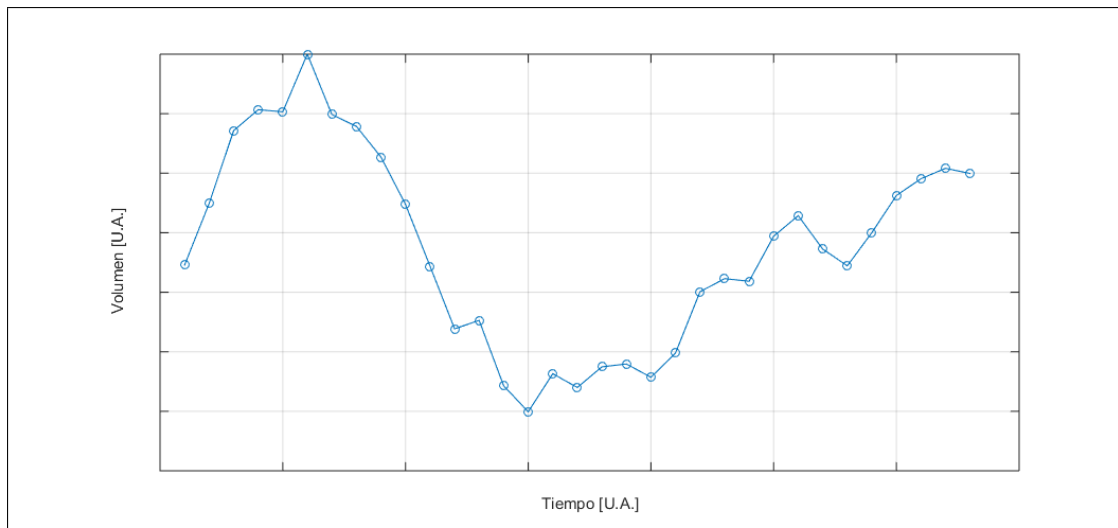
#### Información general

- Sexo: Mujer
- Edad: 62 años
- Diagnóstico: Enfermedad Coronaria.

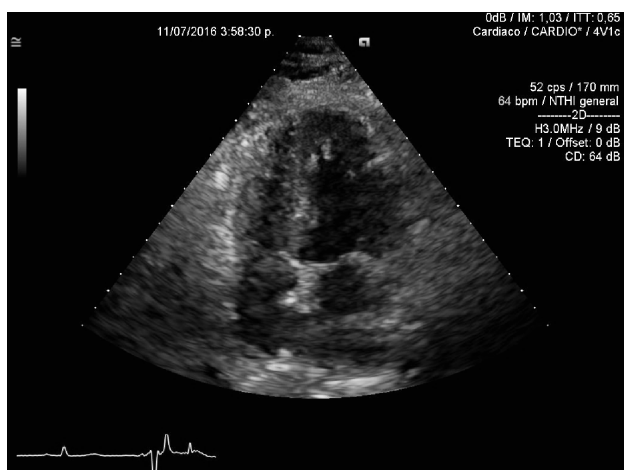
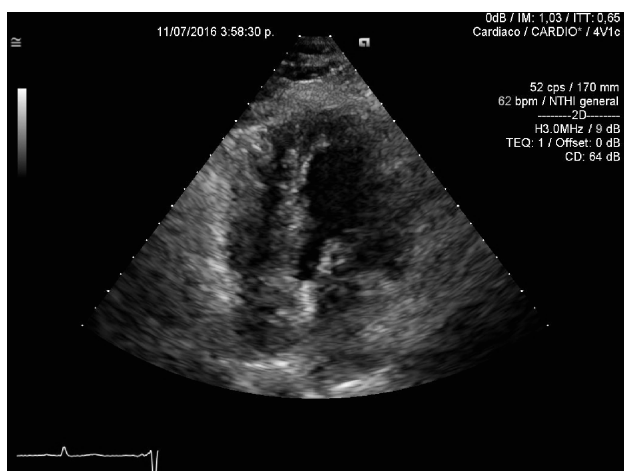
#### Mediciones

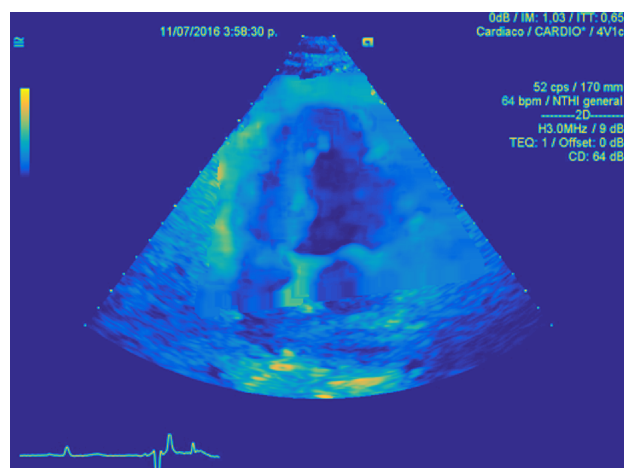
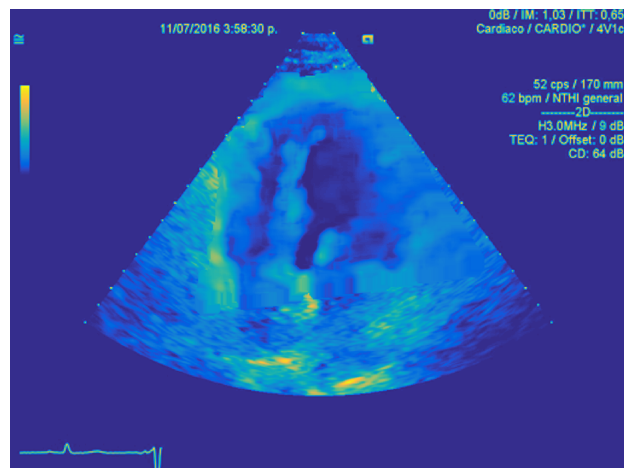
- EF (ECO - HG0) =  $(49 \pm 5) \%$
- EF (CRMN) =  $(54 \pm 4) \%$

#### Perfil de evolución del volumen cardíaco relativo

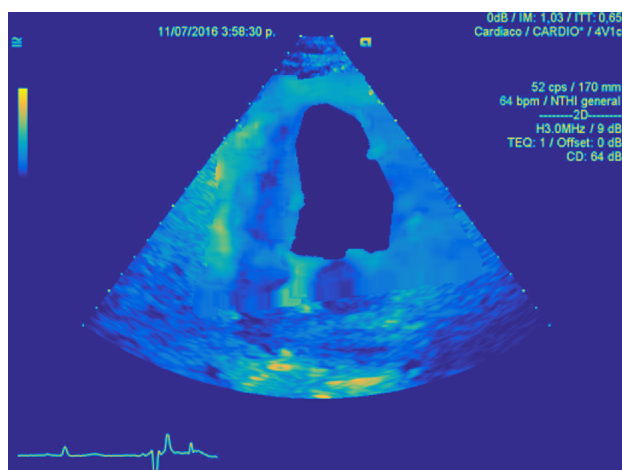
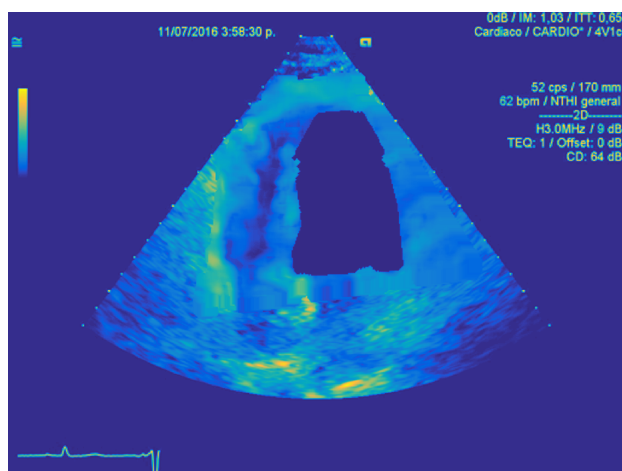


## Cuadros originales en formato DICOM



**Cuadros con mejora de contraste usando HG0**

## Cuadros segmentados



## B.4 Paciente 4

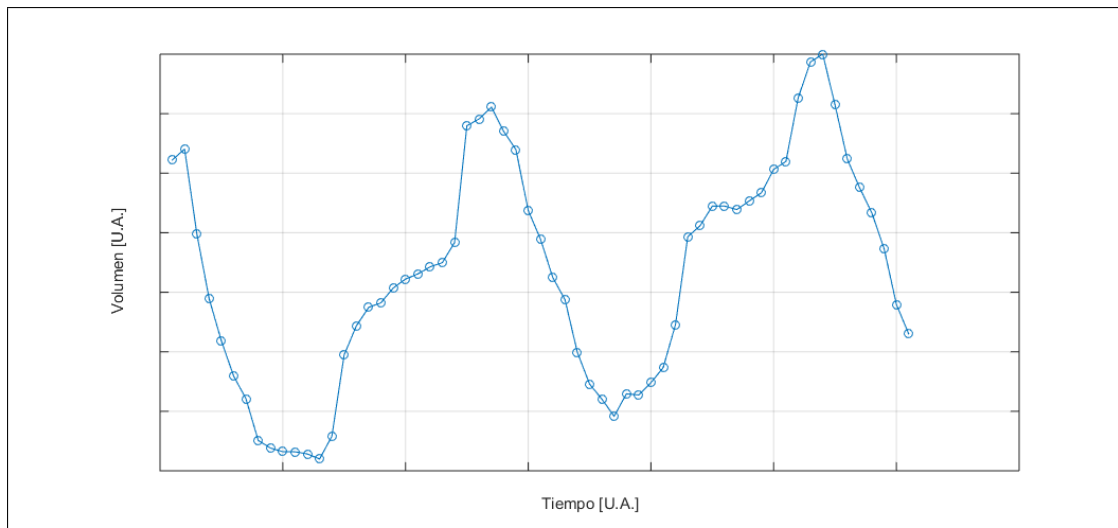
### Información general

- Sexo: Mujer
- Edad: 75 años
- Diagnóstico: Infarto Agudo de Miocardio.

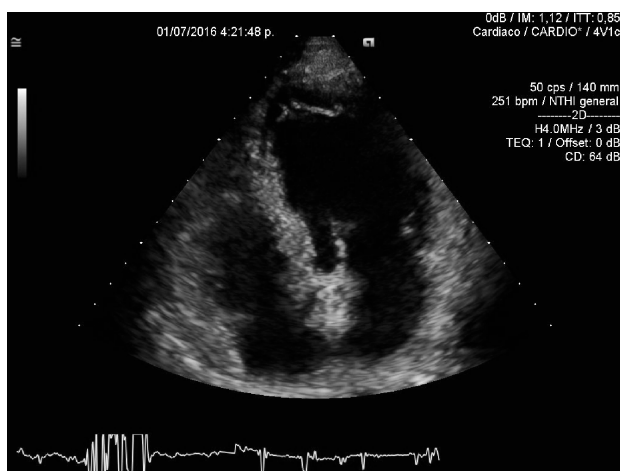
### Mediciones

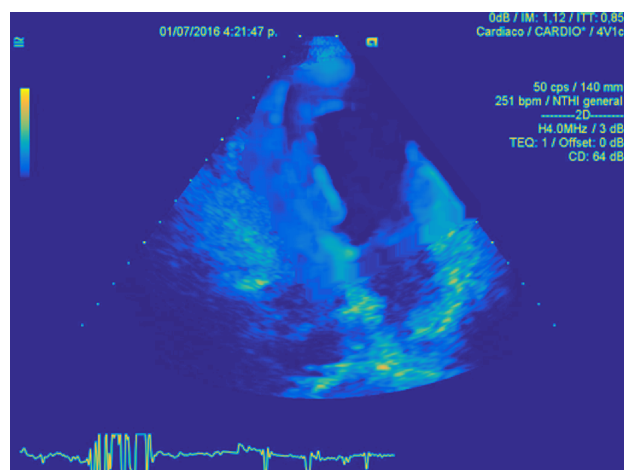
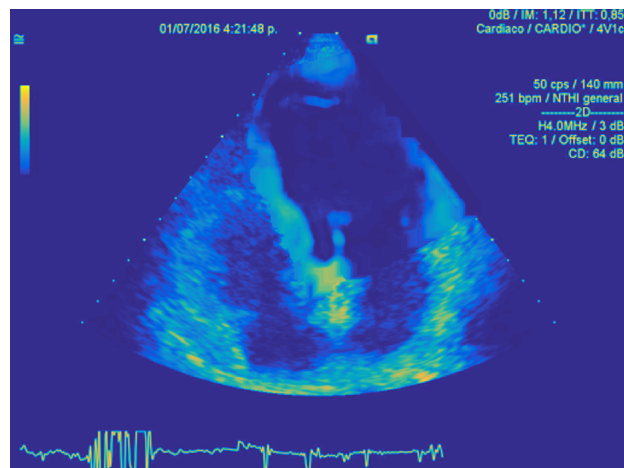
- EF (ECO - HG0) =  $(40 \pm 4) \%$
- EF (CRMN) =  $(40 \pm 4) \%$

### Perfil de evolución del volumen cardíaco relativo

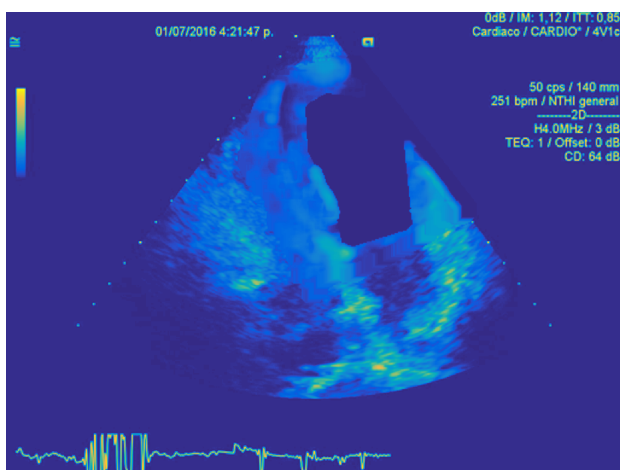
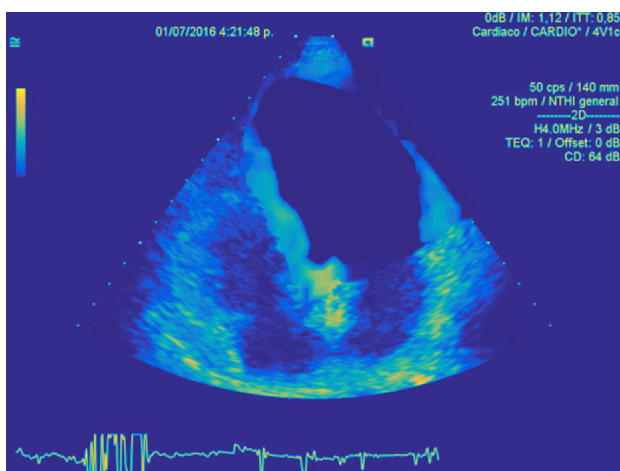


## Cuadros originales en formato DICOM



**Cuadros con mejora de contraste usando HG0**

## Cuadros segmentados





## B.5 Paciente 5

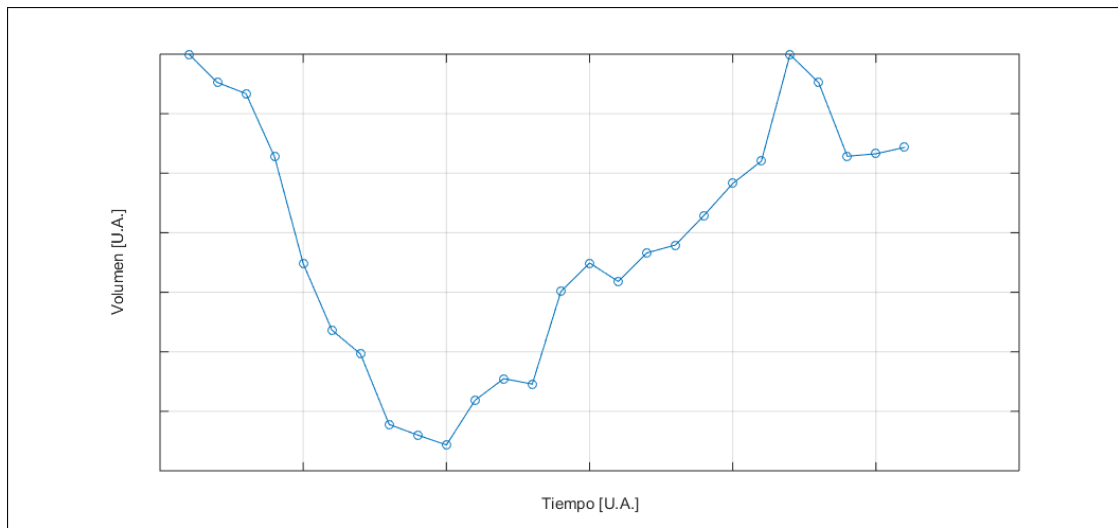
### Información general

- Sexo: Hombre
- Edad: 52 años
- Diagnóstico: Enfermedad Coronaria.

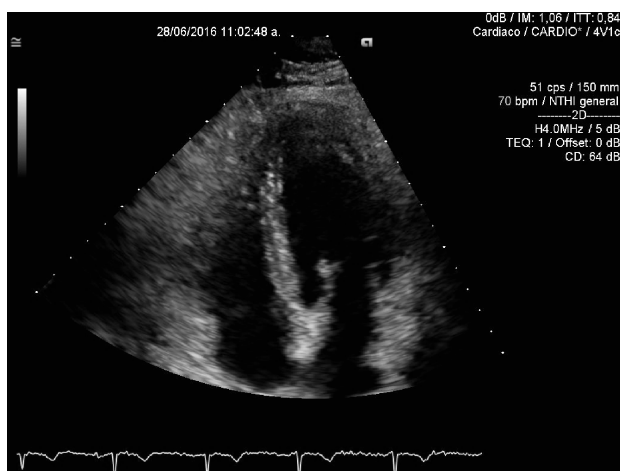
### Mediciones

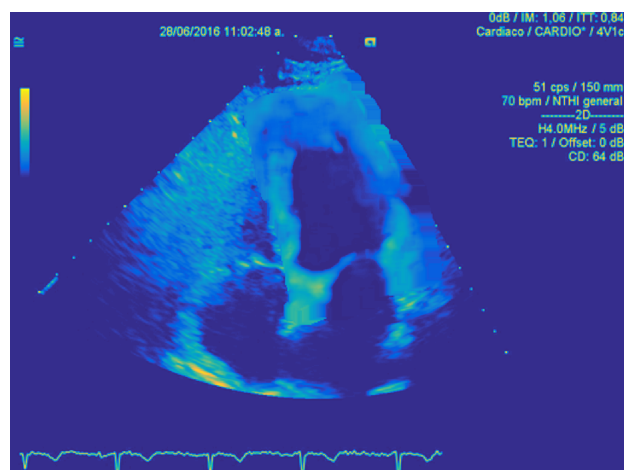
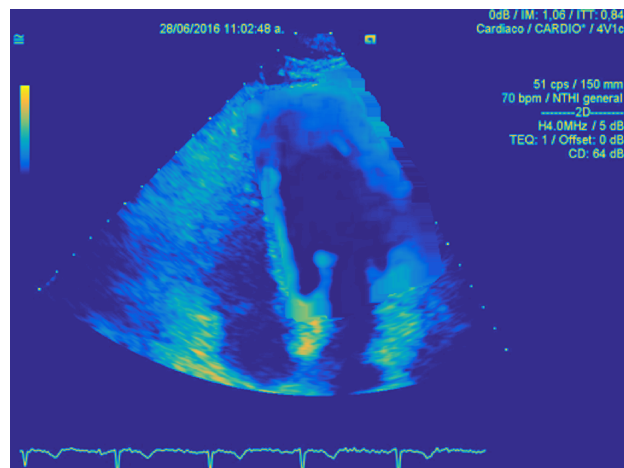
- EF (ECO - HG0) =  $(57 \pm 3) \%$
- EF (CRMN) =  $(59 \pm 4) \%$

### Perfil de evolución del volumen cardíaco relativo

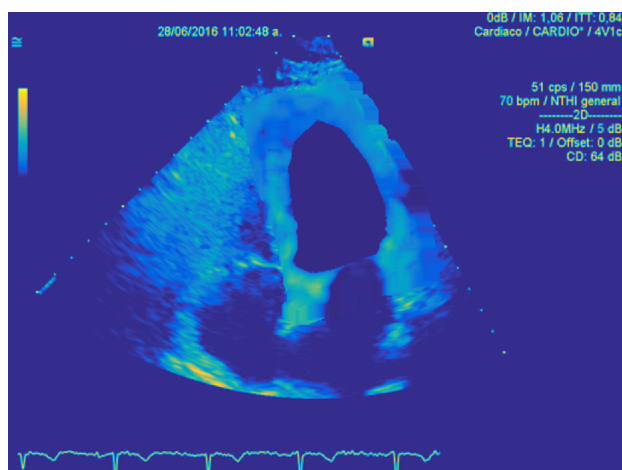
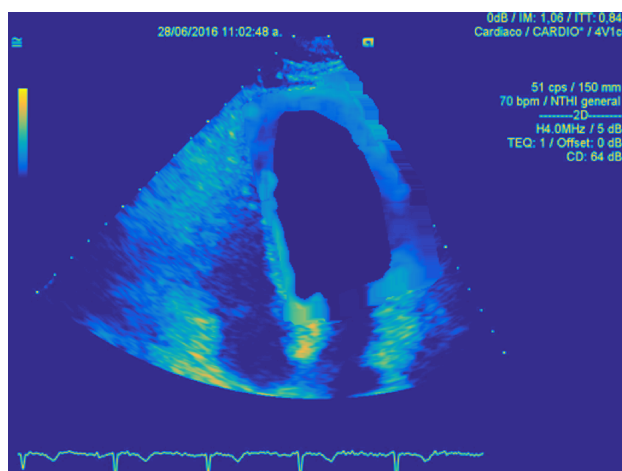


## Cuadros originales en formato DICOM



**Cuadros con mejora de contraste usando HG0**

## Cuadros segmentados



## B.6 Paciente 6

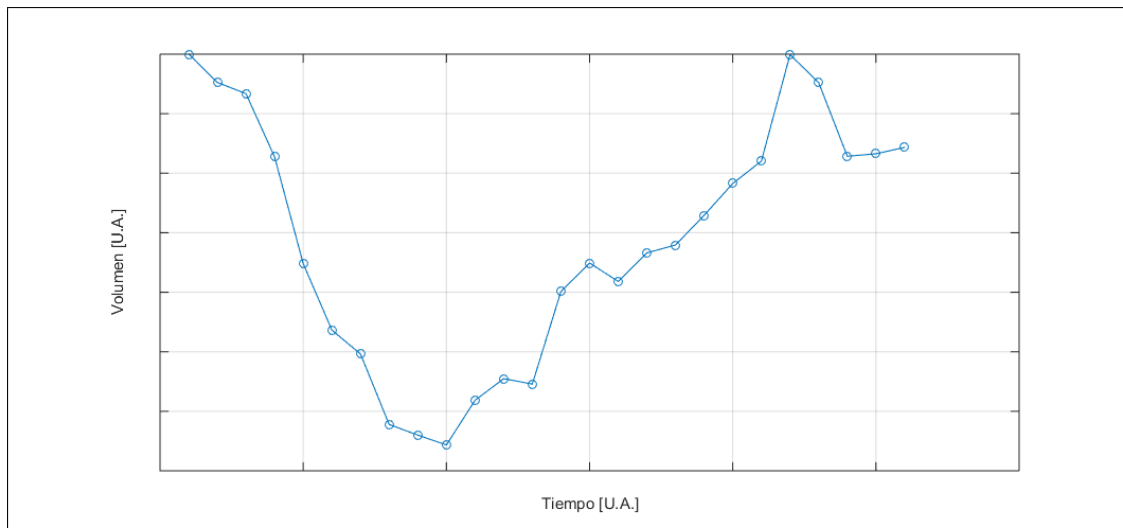
### Información general

- Sexo: Hombre
- Edad: 56 años
- Diagnóstico: Infarto Agudo de Miocardio.

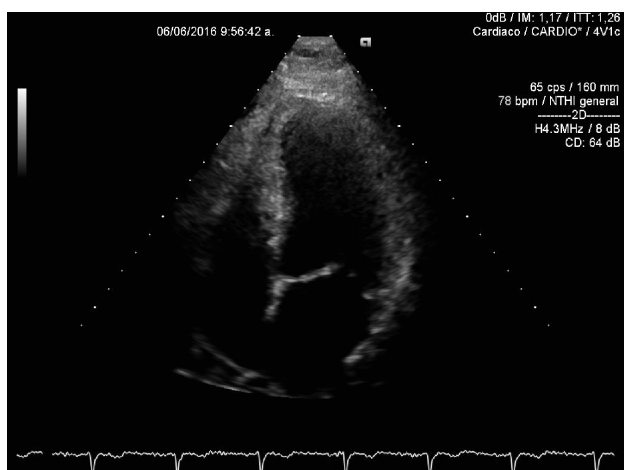
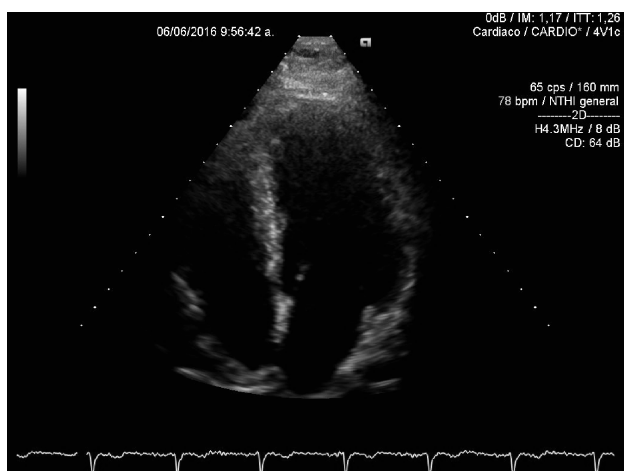
### Mediciones

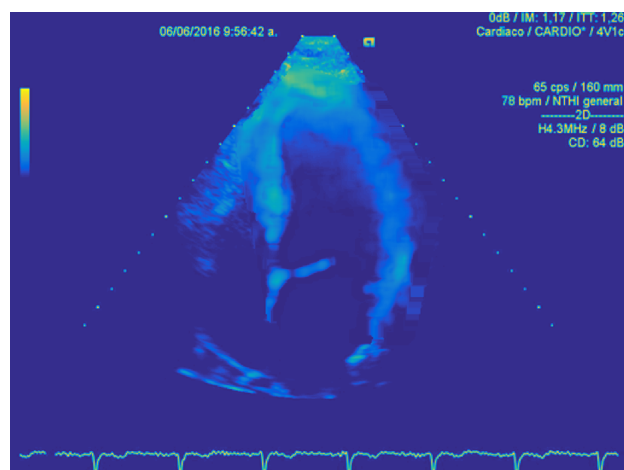
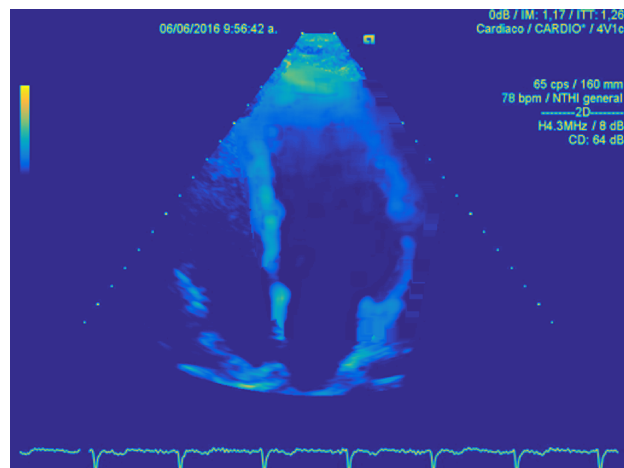
- EF (ECO - HG0) =  $(47 \pm 4) \%$
- EF (CRMN) =  $(49 \pm 4) \%$

### Perfil de evolución del volumen cardíaco relativo

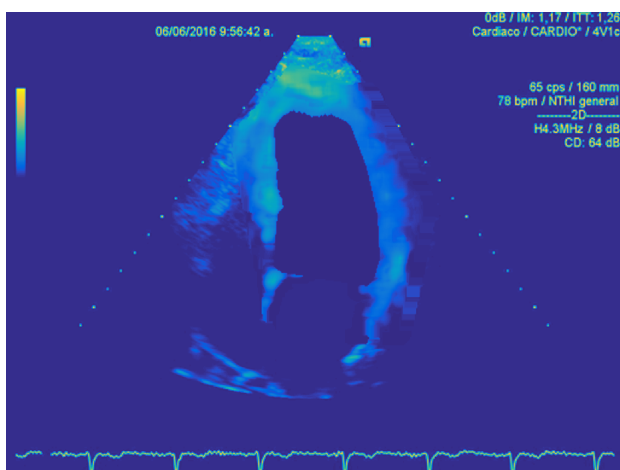
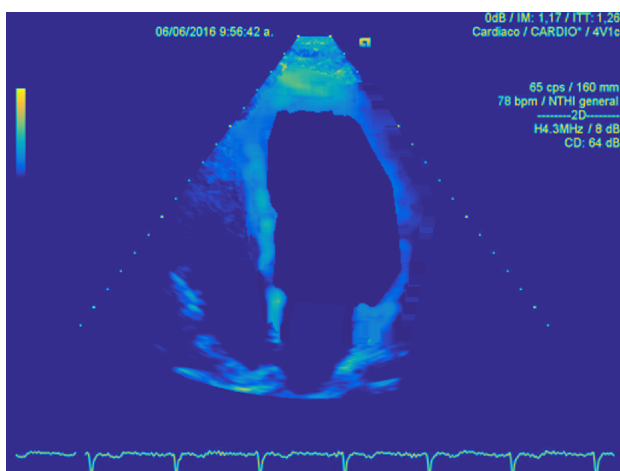


## Cuadros originales en formato DICOM



**Cuadros con mejora de contraste usando HG0**

## Cuadros segmentados





## B.7 Paciente 7

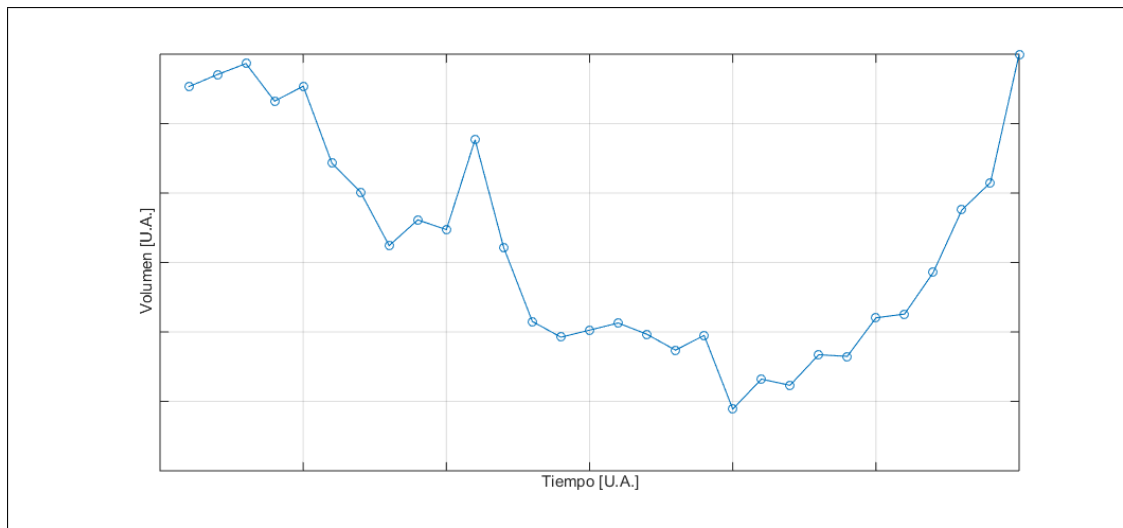
### Información general

- Sexo: Hombre
- Edad: 73 años
- Diagnóstico: Insuficiencia Cardíaca.

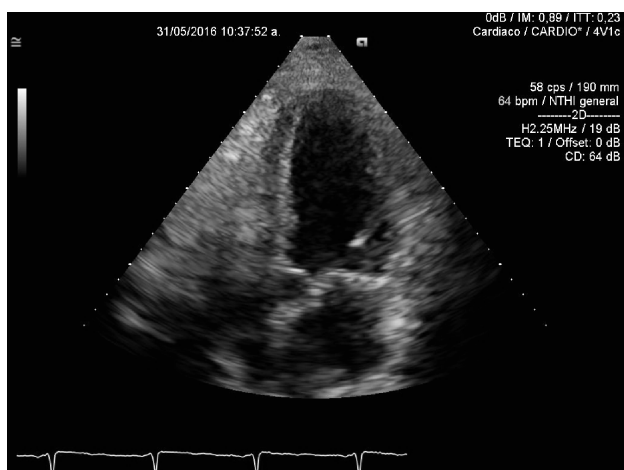
### Mediciones

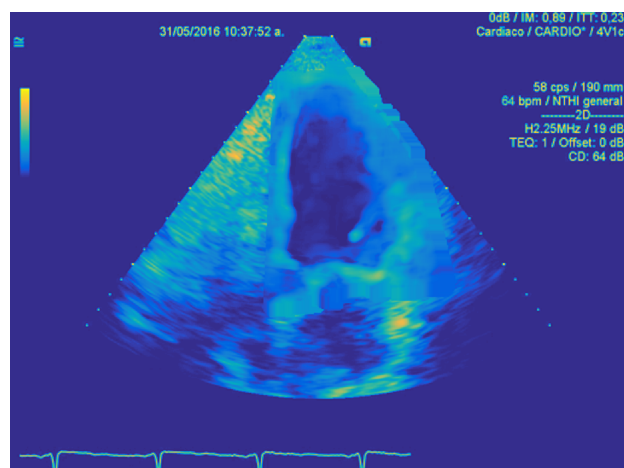
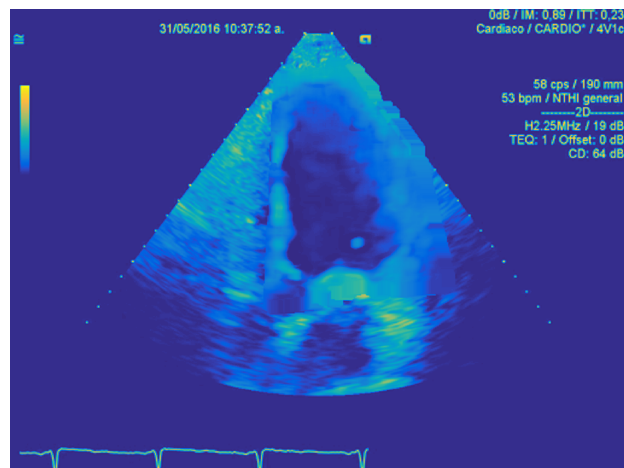
- EF (ECO - HG0) =  $(20 \pm 3) \%$
- EF (CRMN) =  $(19 \pm 4) \%$

### Perfil de evolución del volumen cardíaco relativo

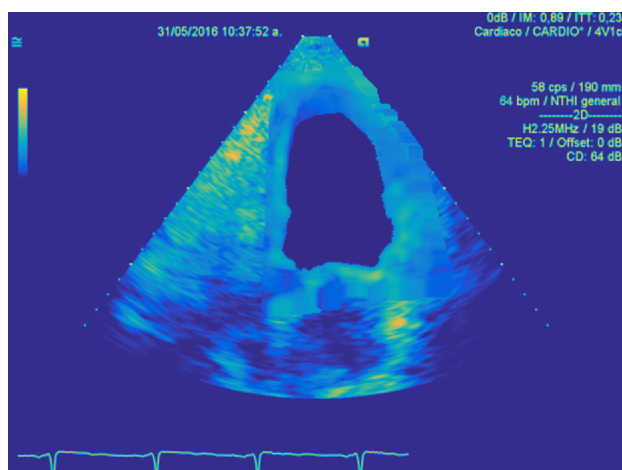
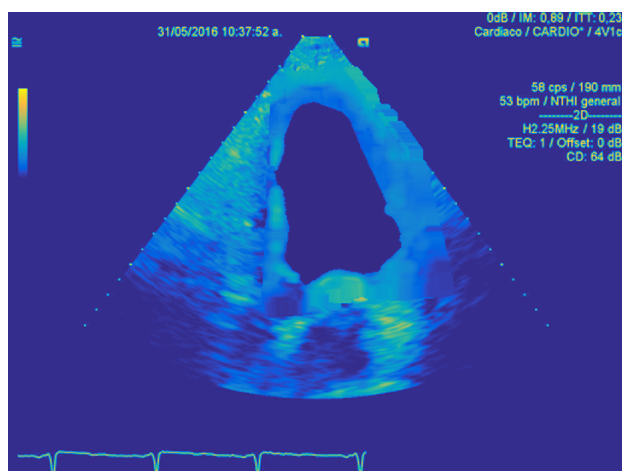


## Cuadros originales en formato DICOM



**Cuadros con mejora de contraste usando HG0**

## Cuadros segmentados



## B.8 Paciente 8

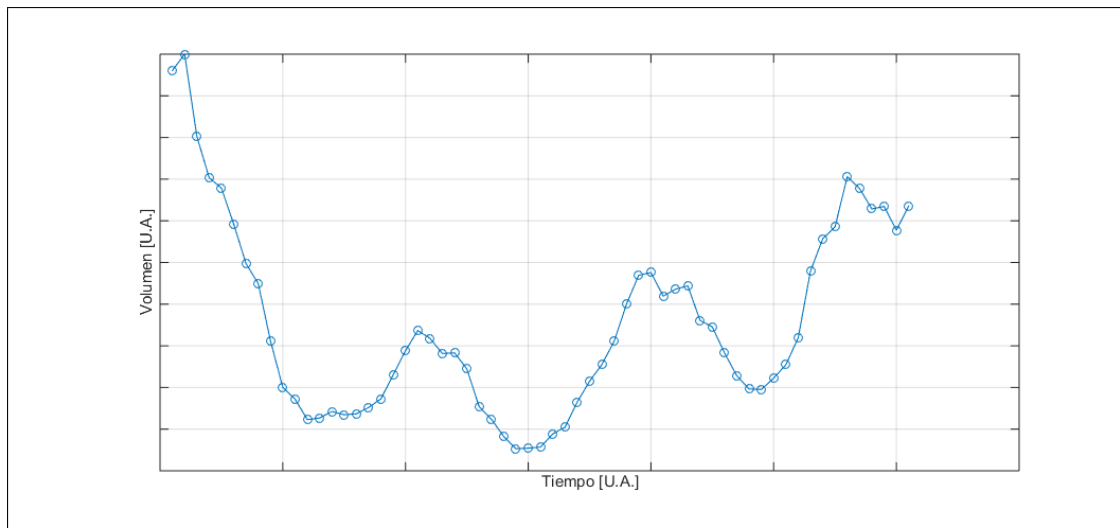
### Información general

- Sexo: Hombre
- Edad: 62 años
- Diagnóstico: Infarto Agudo de Miocardio.

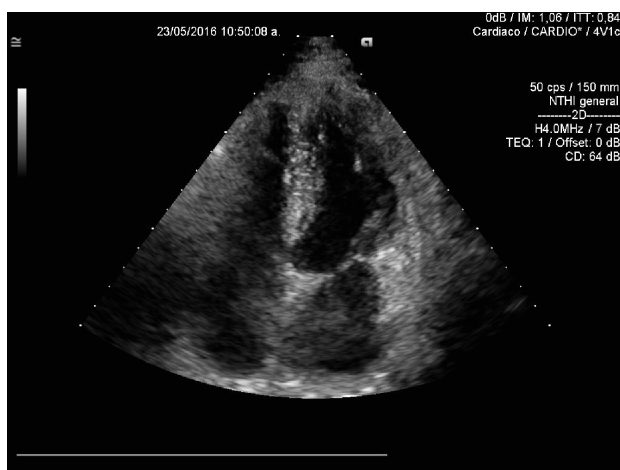
### Mediciones

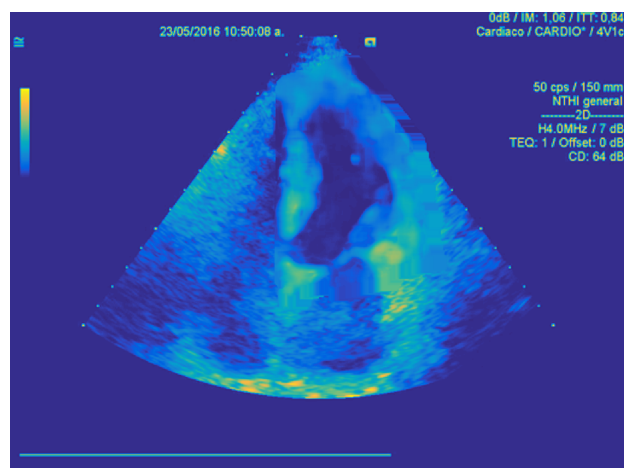
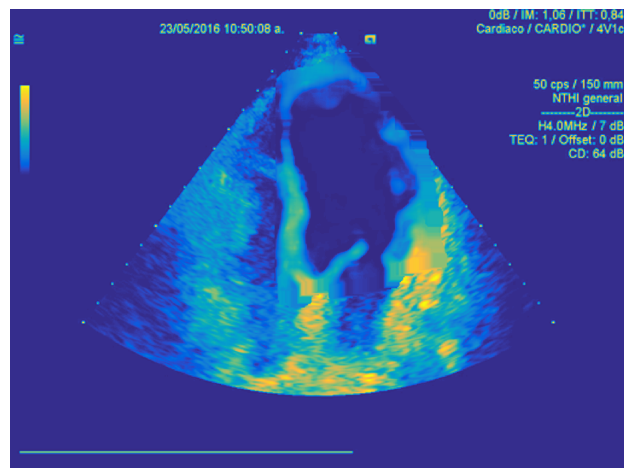
- EF (ECO - HG0) =  $(43 \pm 4) \%$
- EF (CRMN) =  $(40 \pm 4) \%$

### Perfil de evolución del volumen cardíaco relativo

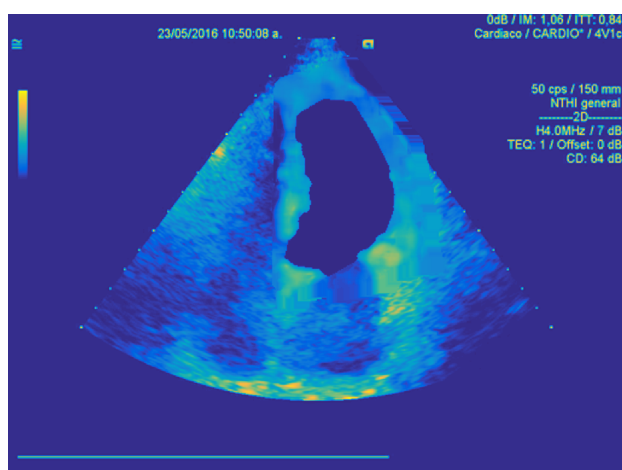
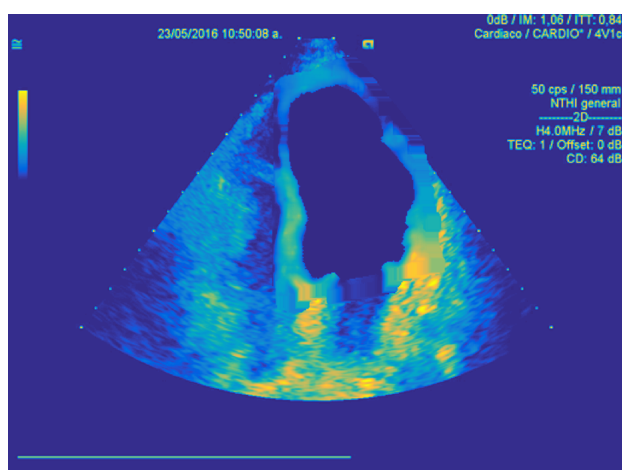


## Cuadros originales en formato DICOM



**Cuadros con mejora de contraste usando HG0**

## Cuadros segmentados





## B.9 Paciente 9

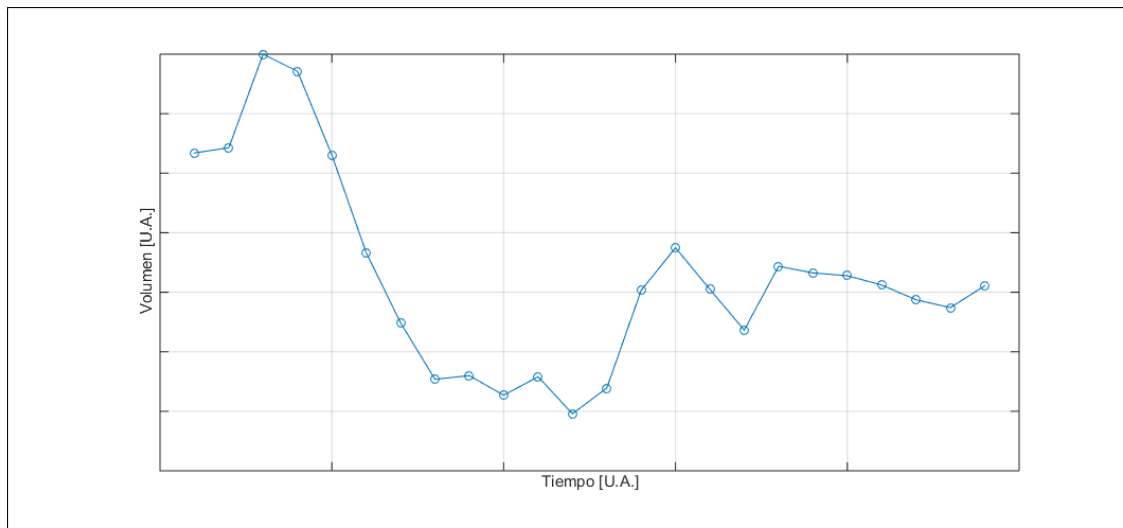
### Información general

- Sexo: Hombre
- Edad: 60 años
- Diagnóstico: Insuficiencia Cardiaca.

### Mediciones

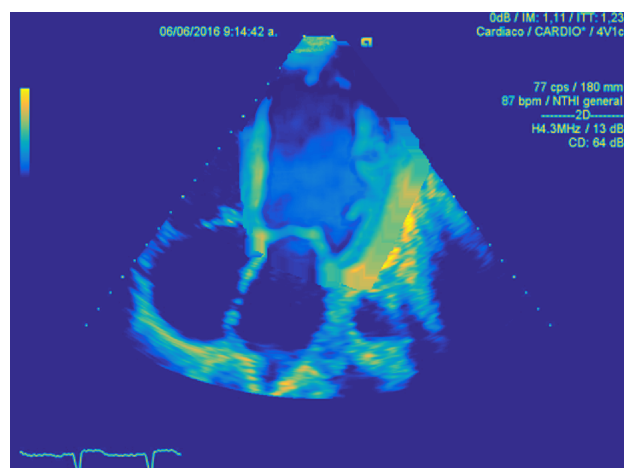
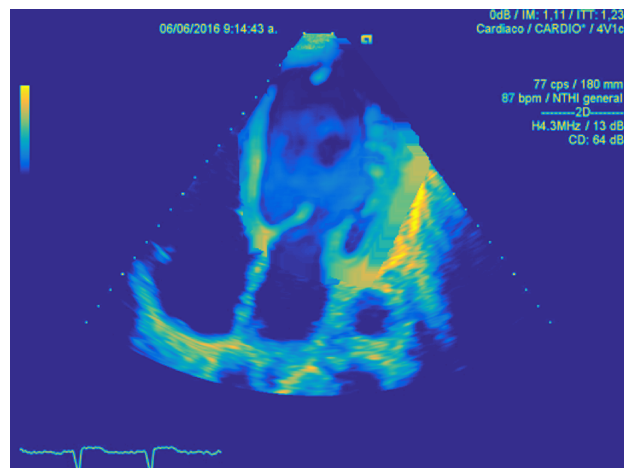
- EF (ECO - HG0) =  $(15 \pm 4) \%$
- EF (CRMN) =  $(12 \pm 4) \%$

### Perfil de evolución del volumen cardíaco relativo

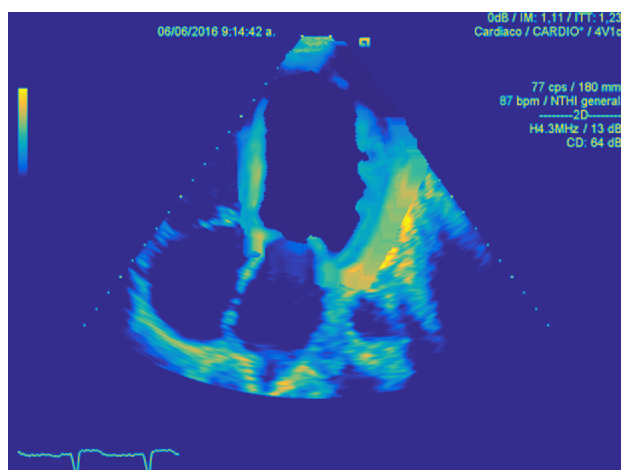
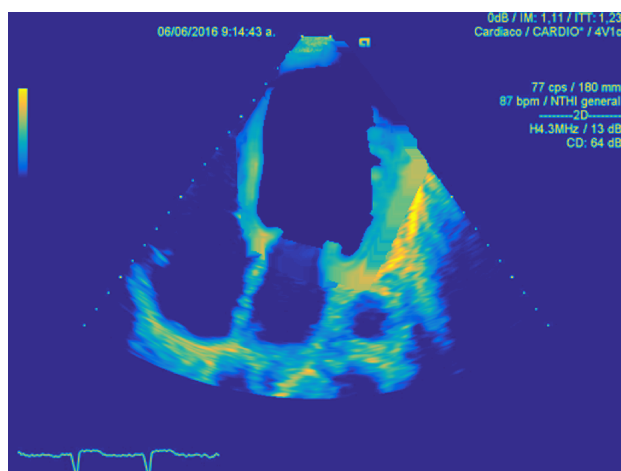


## Cuadros originales en formato DICOM



**Cuadros con mejora de contraste usando HG0**

## Cuadros segmentados



## B.10 Paciente 10

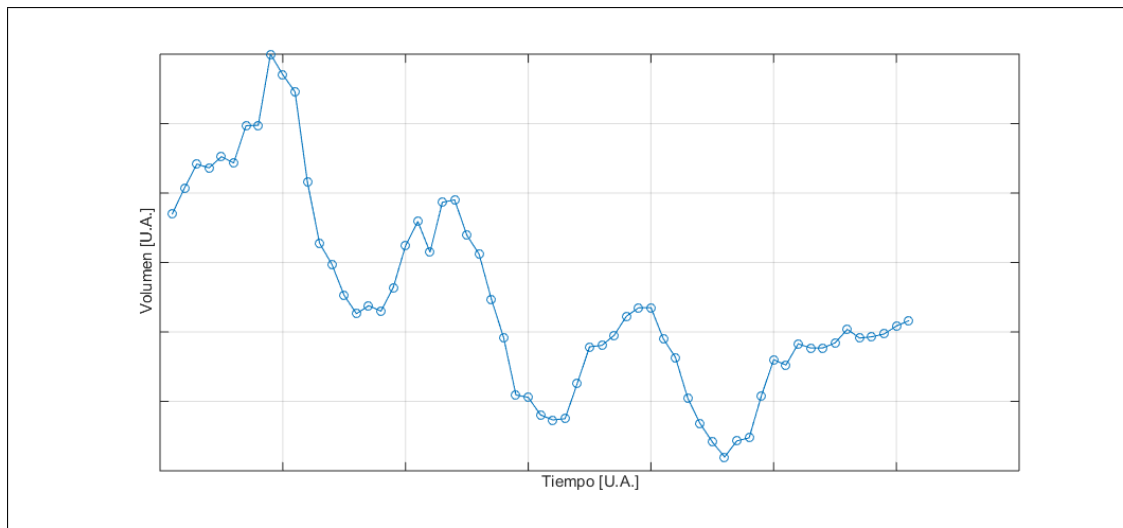
### Información general

- Sexo: Mujer
- Edad: 49 años
- Diagnóstico: Valvulopatía Mitral Reumática

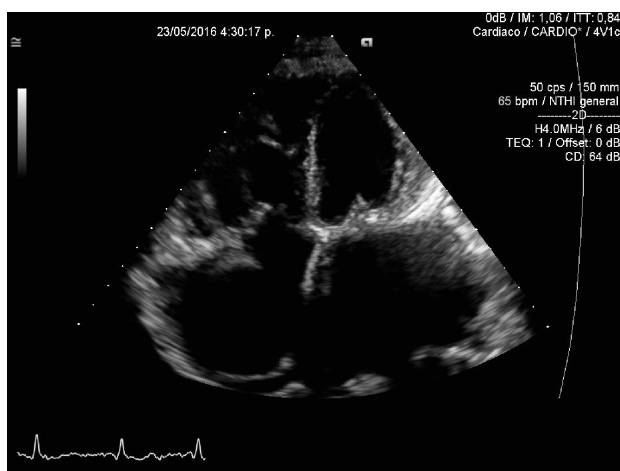
### Mediciones

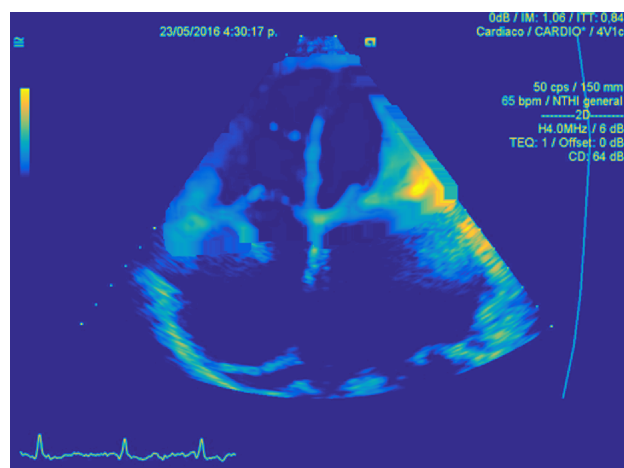
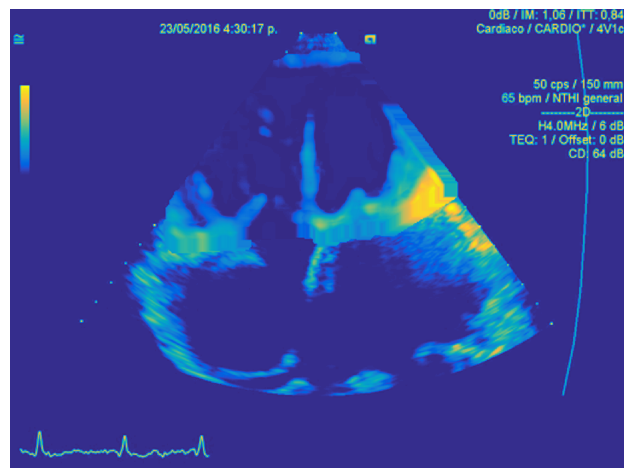
- EF (ECO - HG0) =  $(29 \pm 4) \%$
- EF (CRMN) =  $(31 \pm 4) \%$

### Perfil de evolución del volumen cardíaco relativo

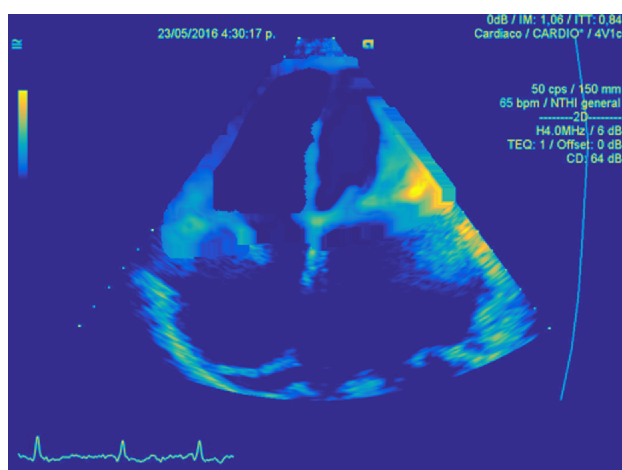
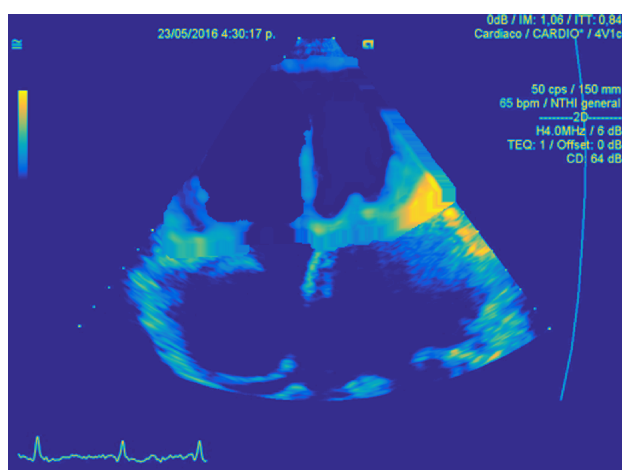


## Cuadros originales en formato DICOM



**Cuadros con mejora de contraste usando HG0**

## Cuadros segmentados





## B.11 Paciente 11

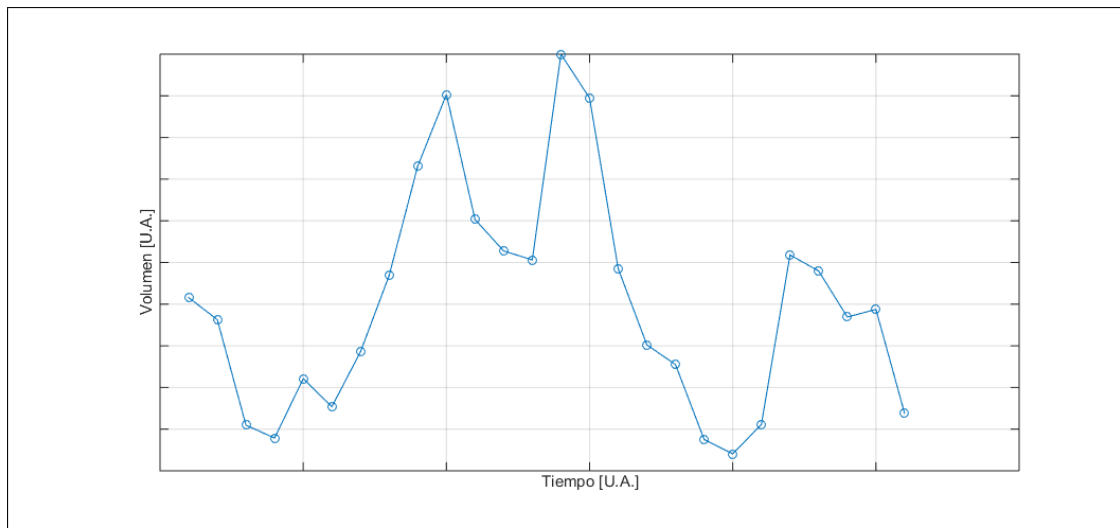
### Información general

- Sexo: Mujer
- Edad: 66 años
- Diagnóstico: Infarto Agudo de Miocardio.

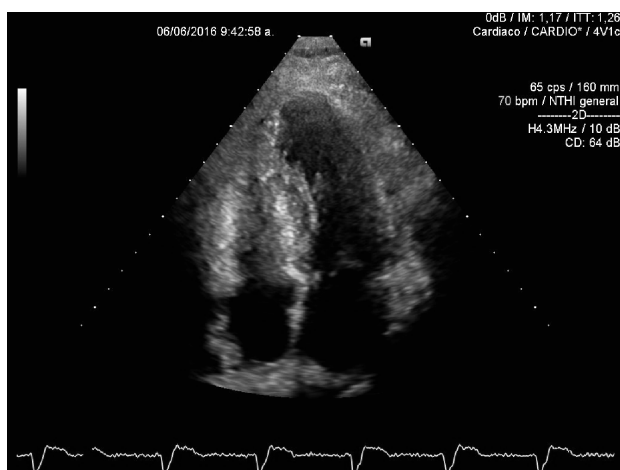
### Mediciones

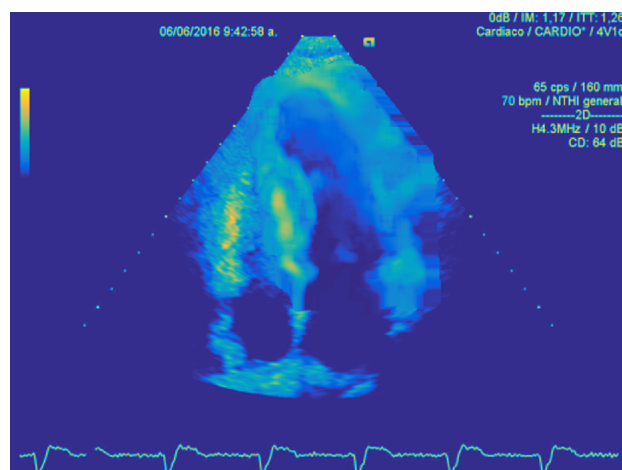
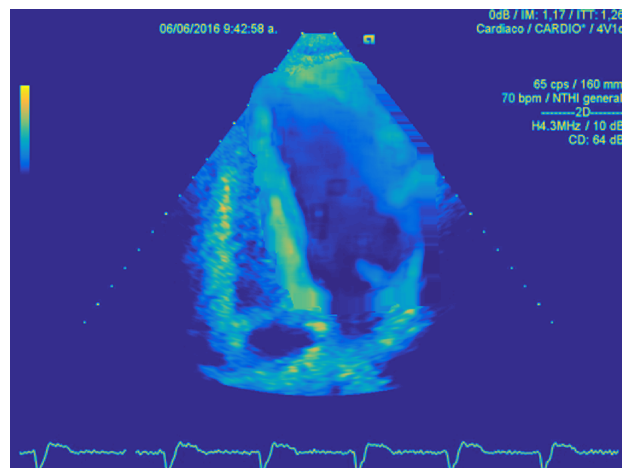
- EF (ECO - HG0) =  $(52 \pm 4) \%$
- EF (CRMN) =  $(53 \pm 4) \%$

### Perfil de evolución del volumen cardíaco relativo

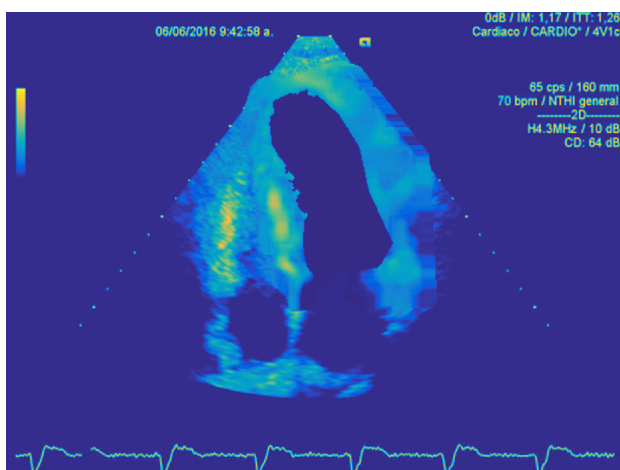
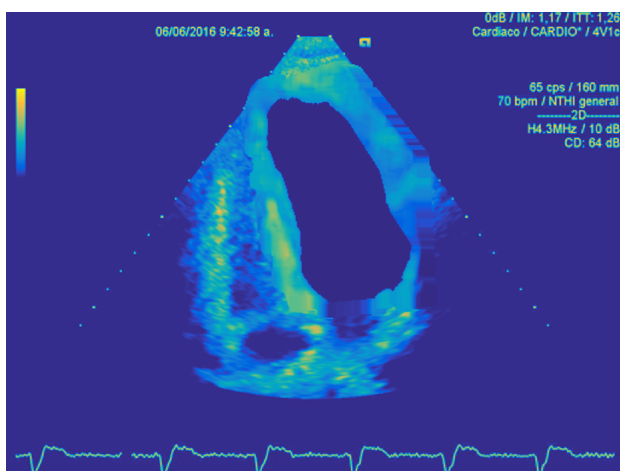


## Cuadros originales en formato DICOM



**Cuadros con mejora de contraste usando HG0**

## Cuadros segmentados



## B.12 Paciente 12

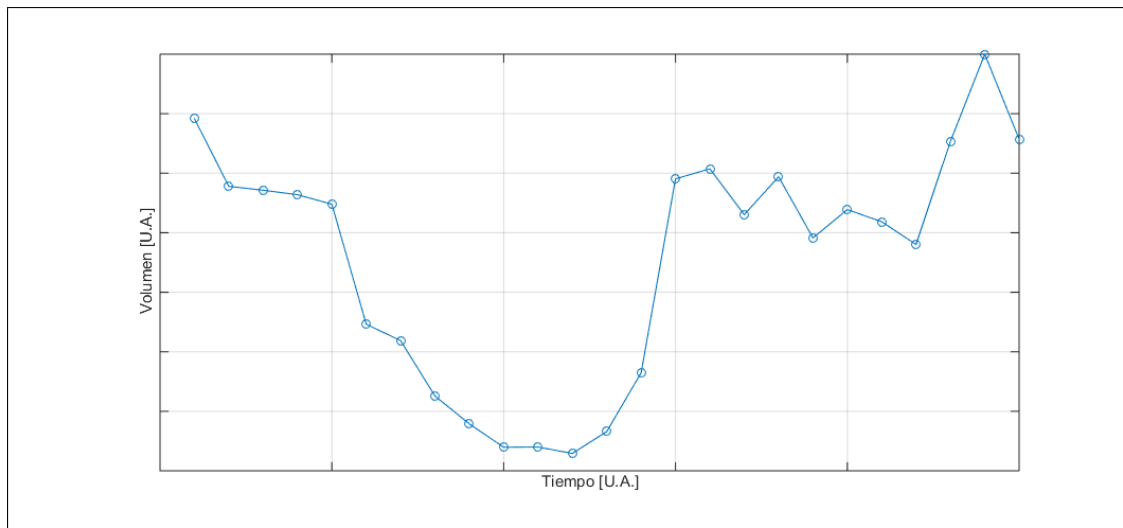
### Información general

- Sexo: Hombre
- Edad: 50 años
- Diagnóstico: Infarto Agudo de Miocardio.

### Mediciones

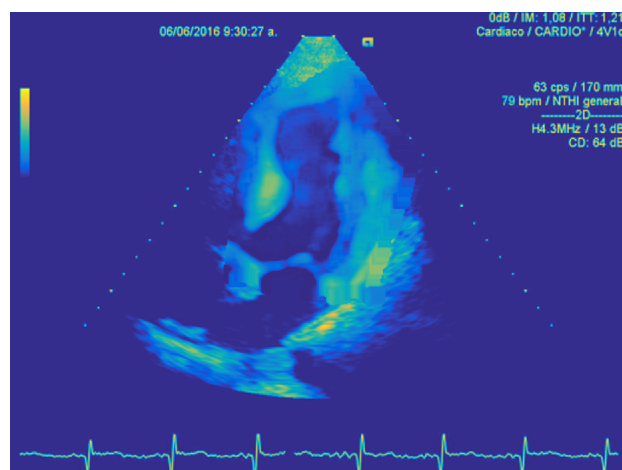
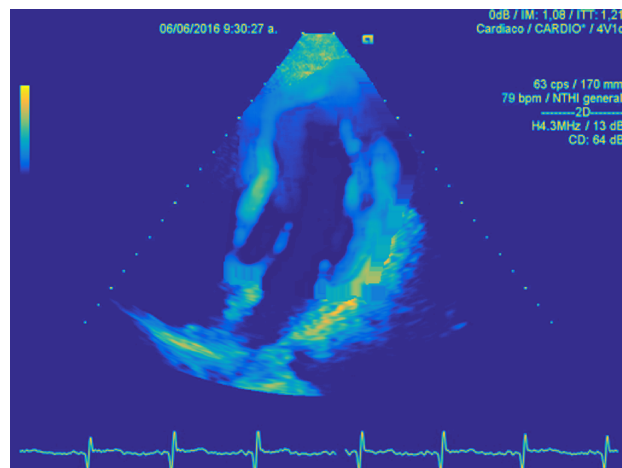
- EF (ECO - HG0) =  $(29 \pm 4) \%$
- EF (CRMN) =  $(26 \pm 4) \%$

### Perfil de evolución del volumen cardíaco relativo

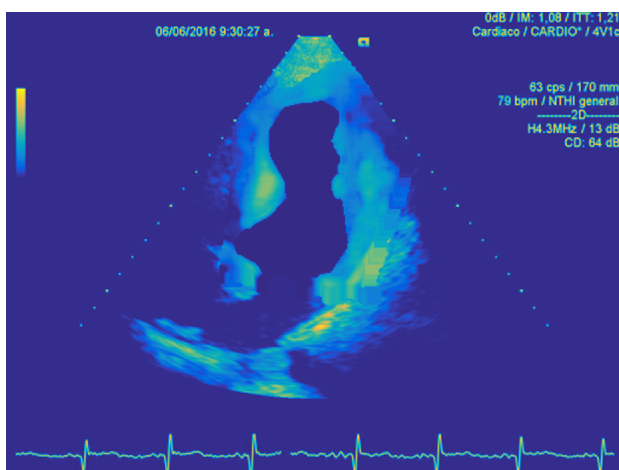
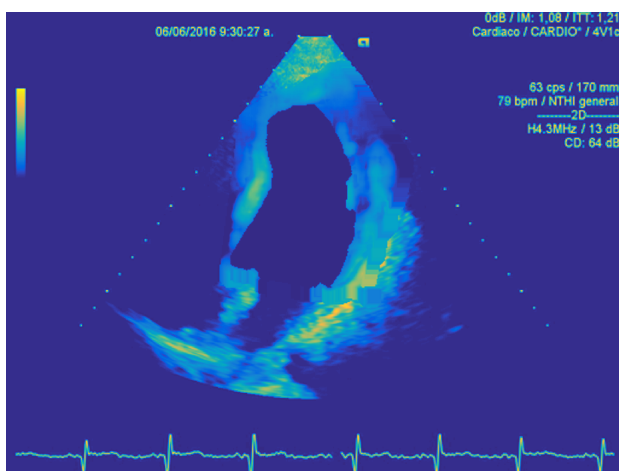


## Cuadros originales en formato DICOM



**Cuadros con mejora de contraste usando HG0**

## Cuadros segmentados





## B.13 Paciente 13

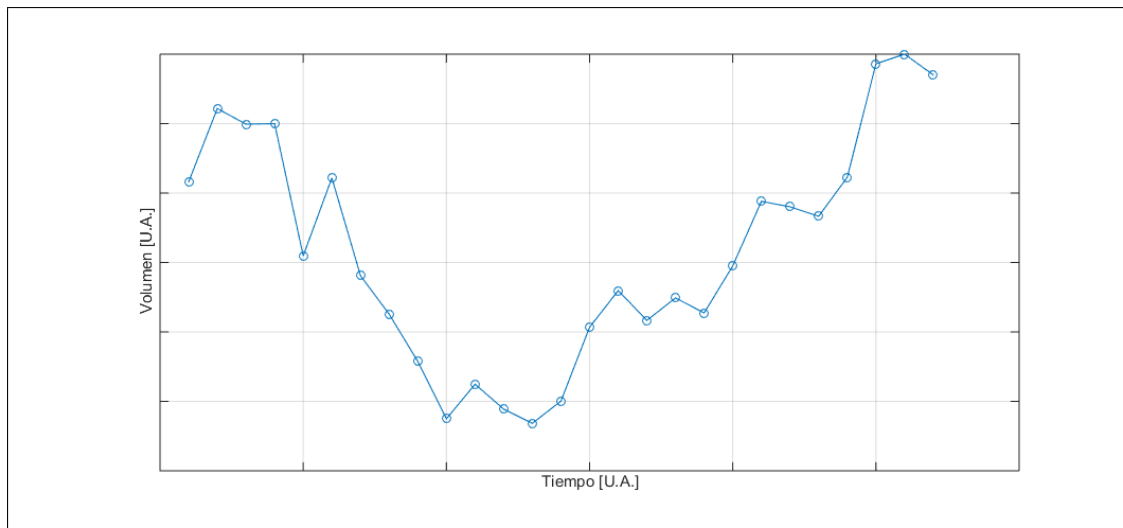
### Información general

- Sexo: Hombre
- Edad: 59 años
- Diagnóstico: Infarto Agudo de Miocardio.

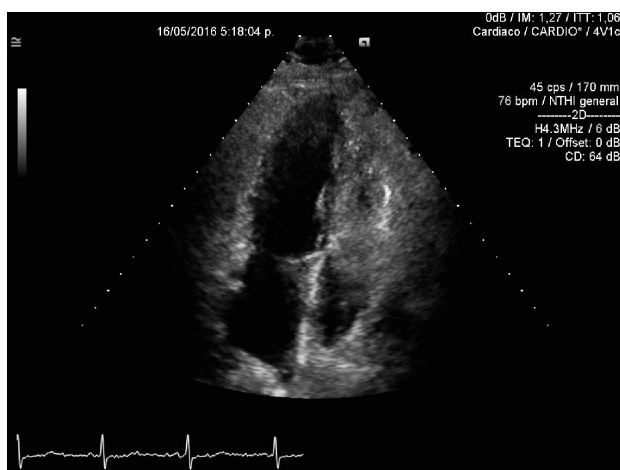
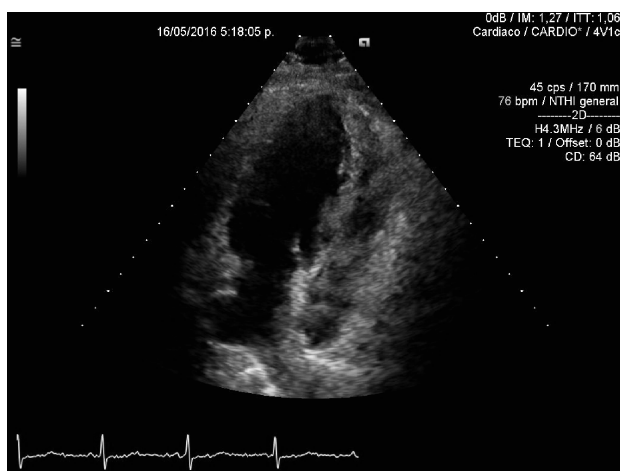
### Mediciones

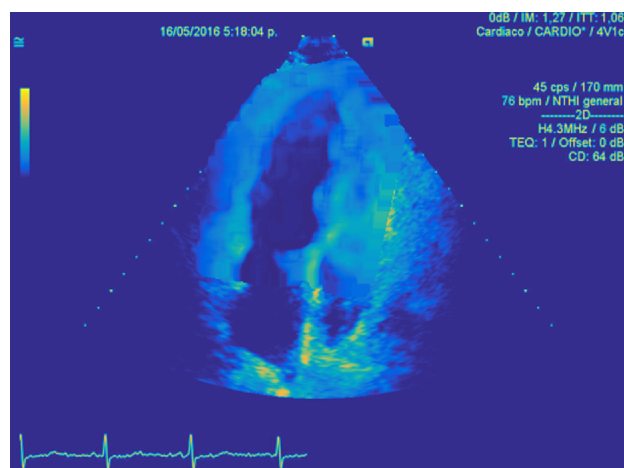
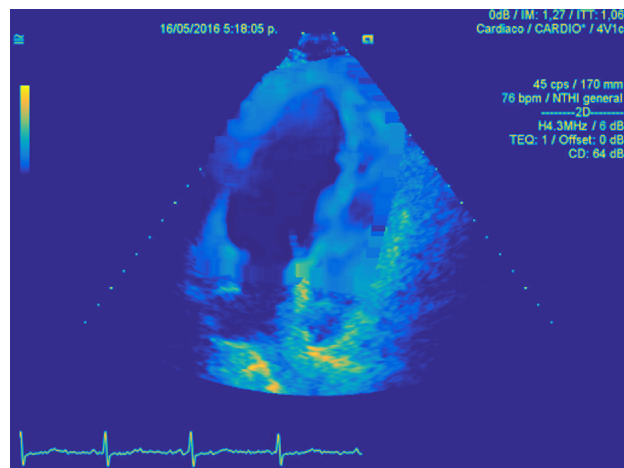
- EF (ECO - HG0) =  $(69 \pm 4) \%$
- EF (CRMN) =  $(69 \pm 4) \%$

### Perfil de evolución del volumen cardíaco relativo

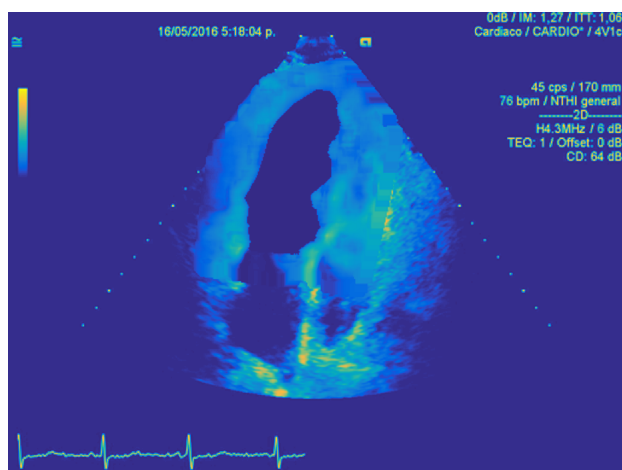
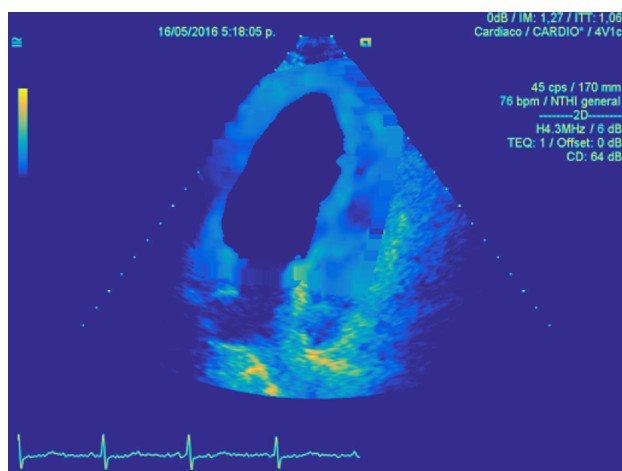


## Cuadros originales en formato DICOM



**Cuadros con mejora de contraste usando HG0**

## Cuadros segmentados



## B.14 Paciente 14

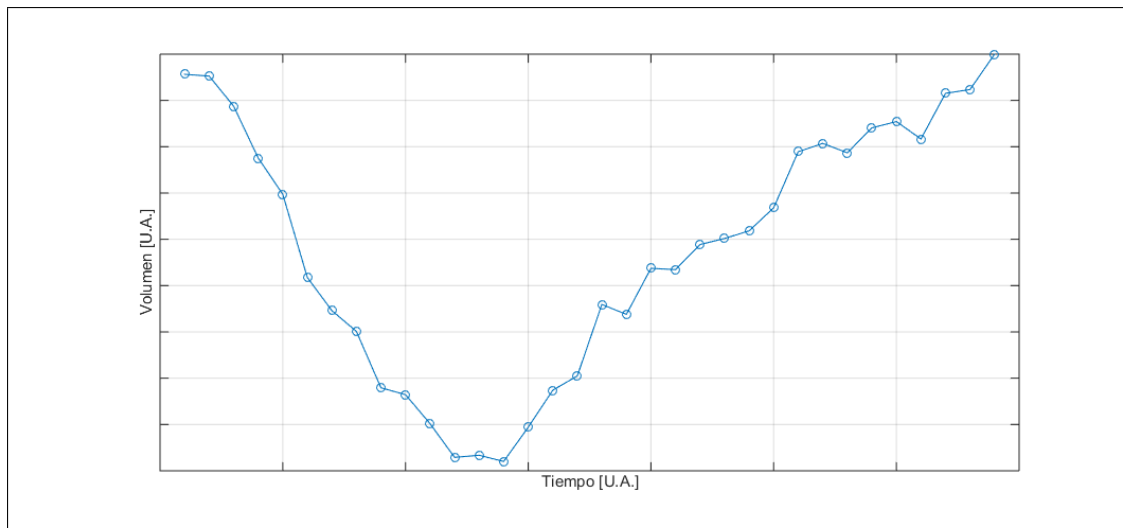
### Información general

- Sexo: Hombre
- Edad: 67 años
- Diagnóstico: Enfermedad Coronaria.

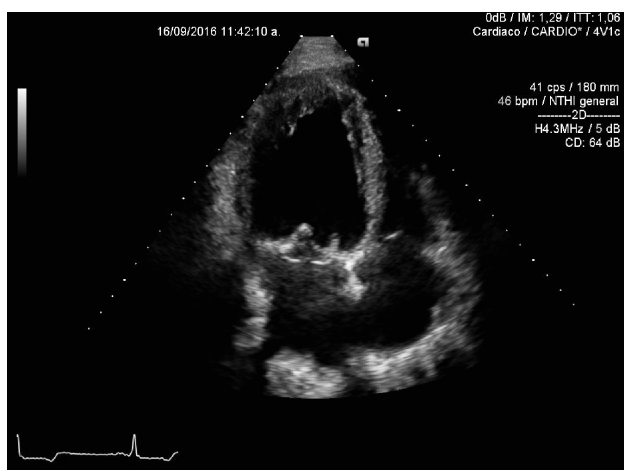
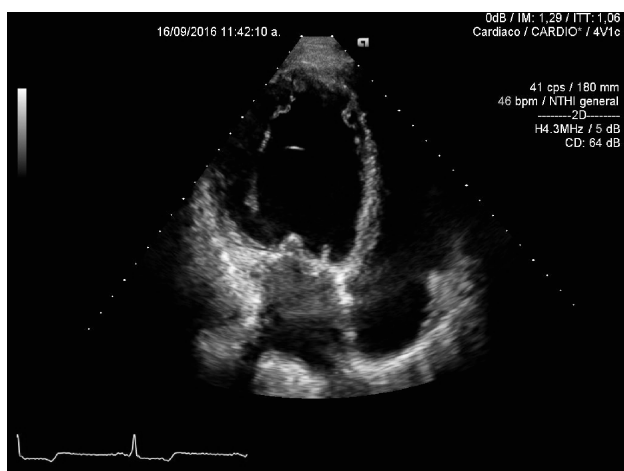
### Mediciones

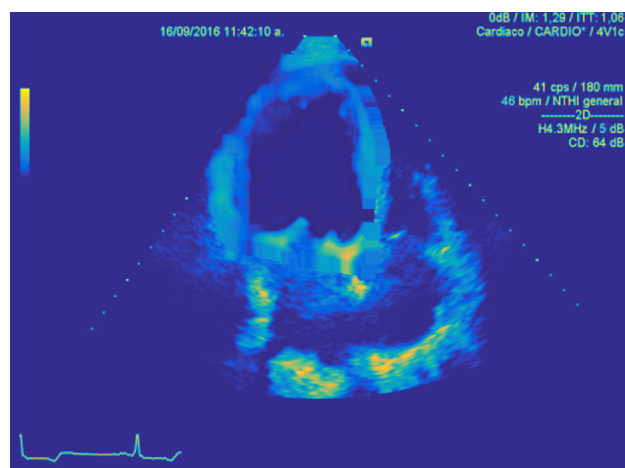
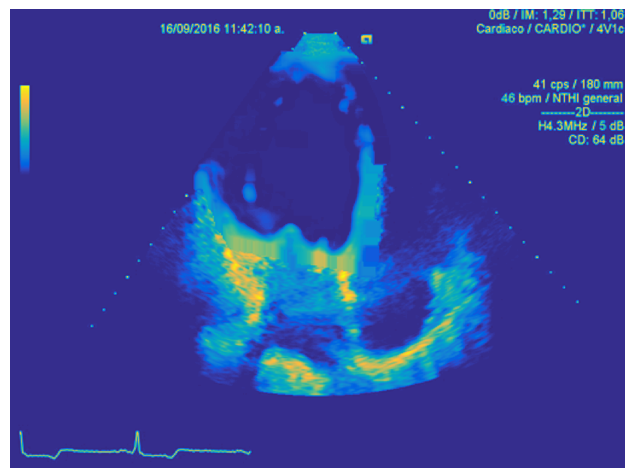
- EF (ECO - HG0) =  $(27 \pm 4) \%$
- EF (CRMN) =  $(30 \pm 4) \%$

### Perfil de evolución del volumen cardíaco relativo

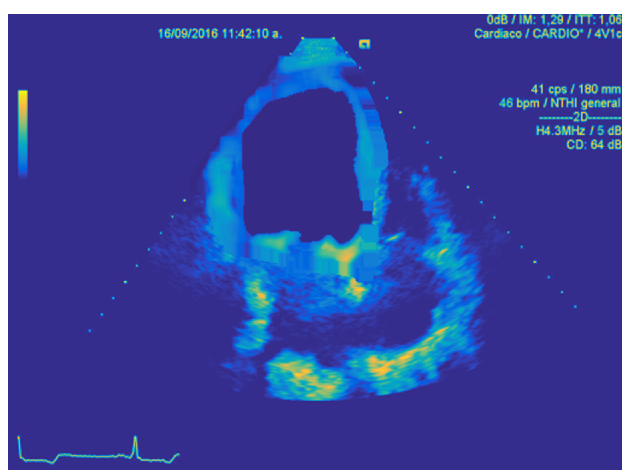
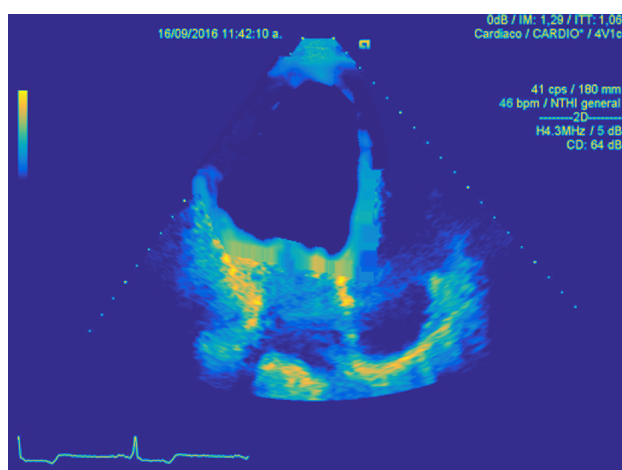


## Cuadros originales FD y FS en formato DICOM



**Cuadros con mejora de contraste usando HG0**

## Cuadros segmentados





## B.15 Paciente 15

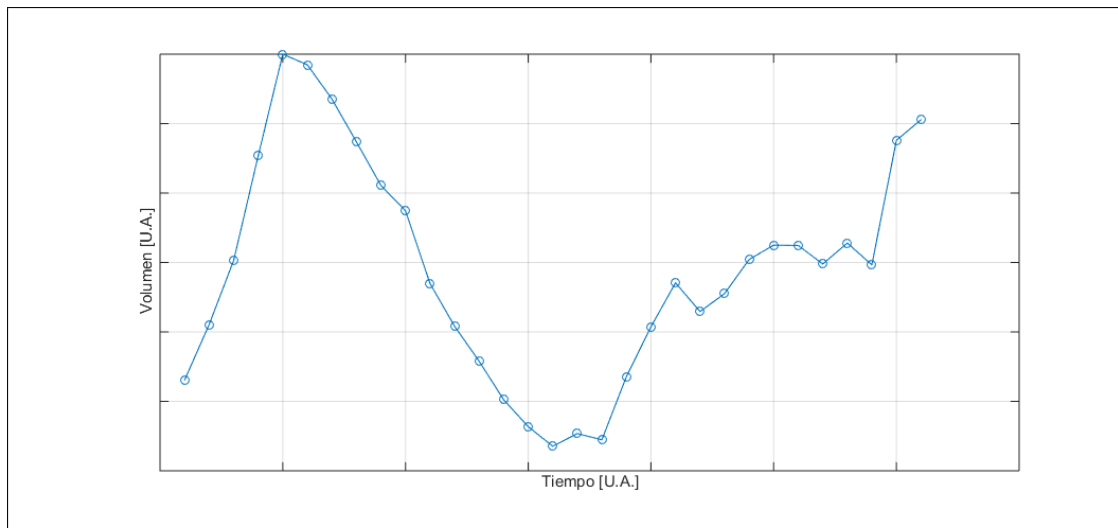
### Información general

- Sexo: Hombre
- Edad: 53 años
- Diagnóstico: Enfermedad Coronaria.

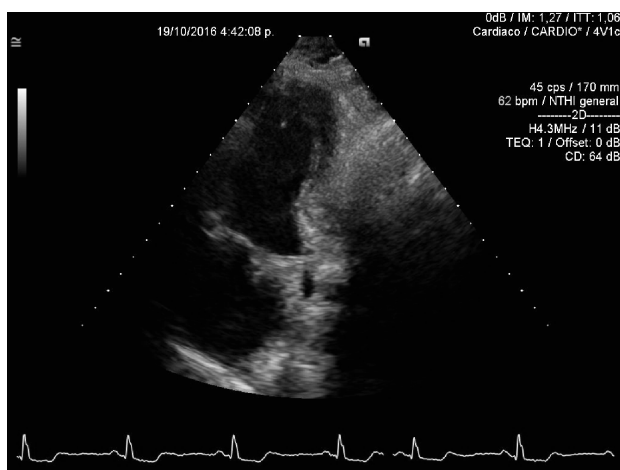
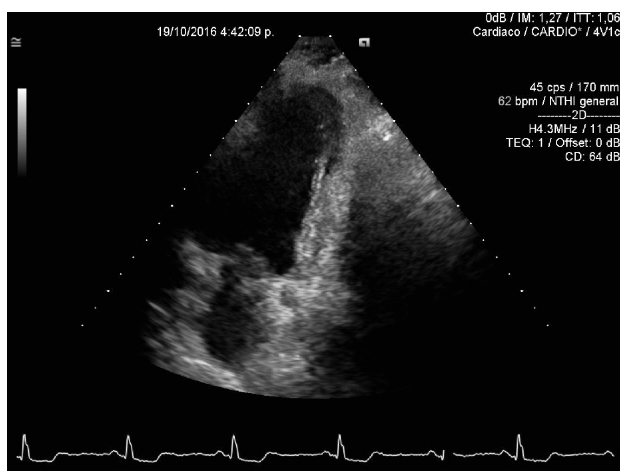
### Mediciones

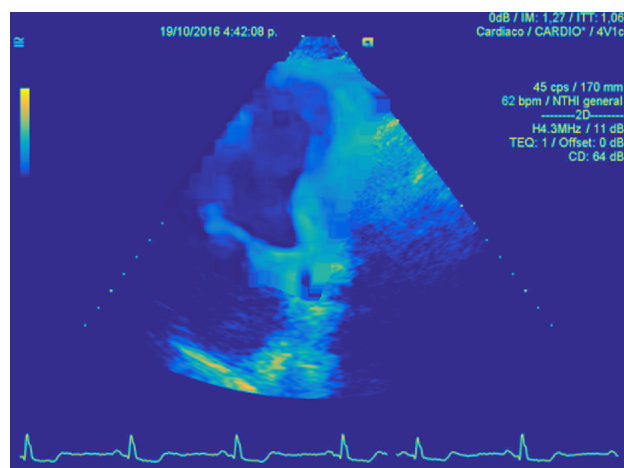
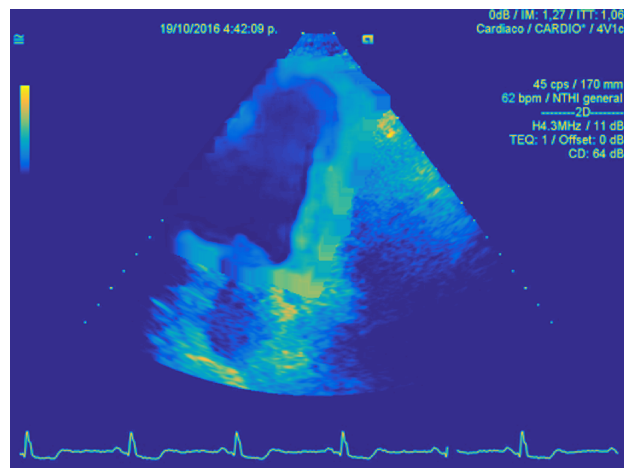
- EF (ECO - HG0) =  $(42 \pm 4) \%$
- EF (CRMN) =  $(41 \pm 4) \%$

### Perfil de evolución del volumen cardíaco relativo

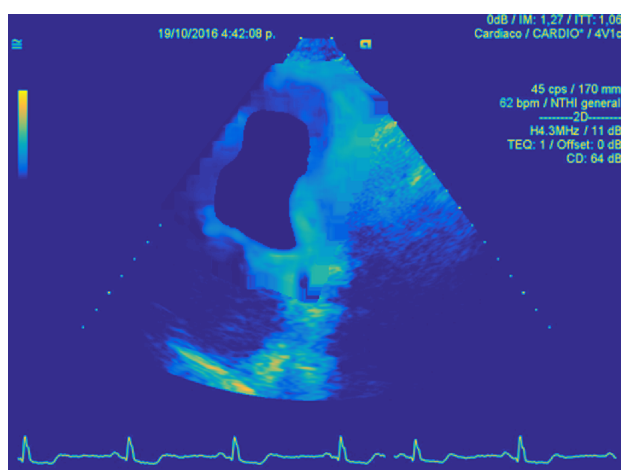
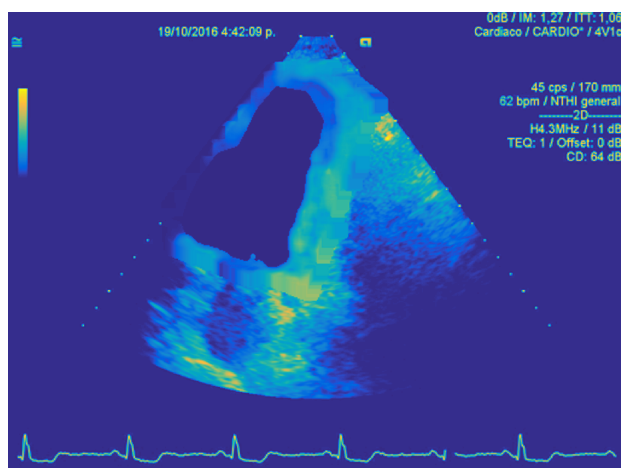


## Cuadros originales FD y FS en formato DICOM



**Cuadros con mejora de contraste usando HG0**

## Cuadros segmentados



## B.16 Paciente 16

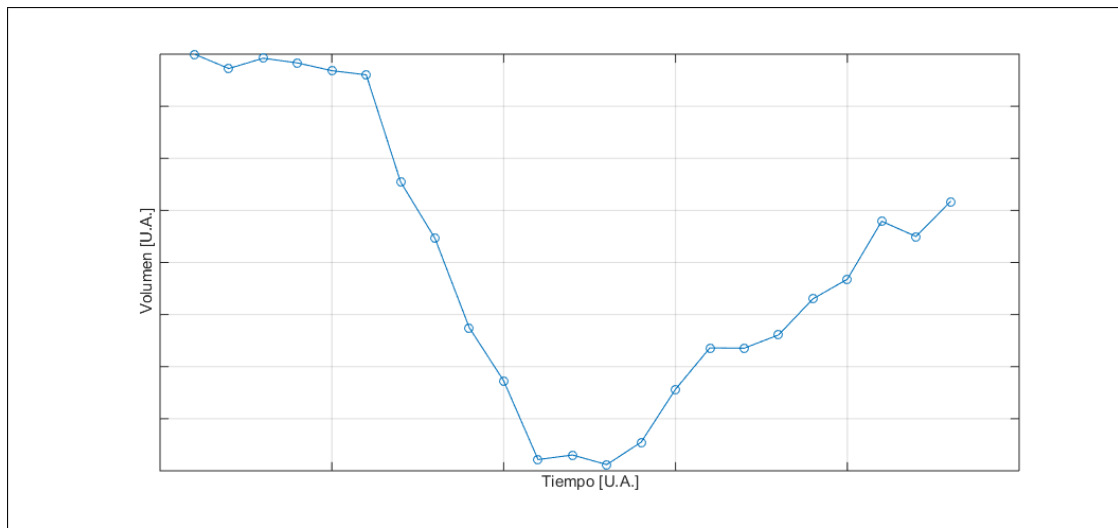
### Información general

- Sexo: Hombre
- Edad: 64 años
- Diagnóstico: Insuficiencia Mitral.

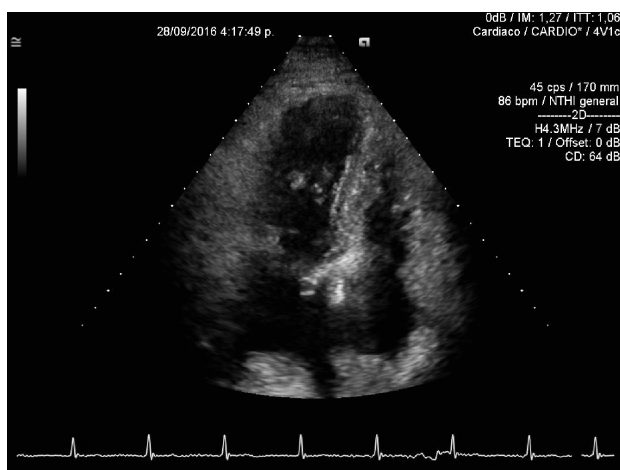
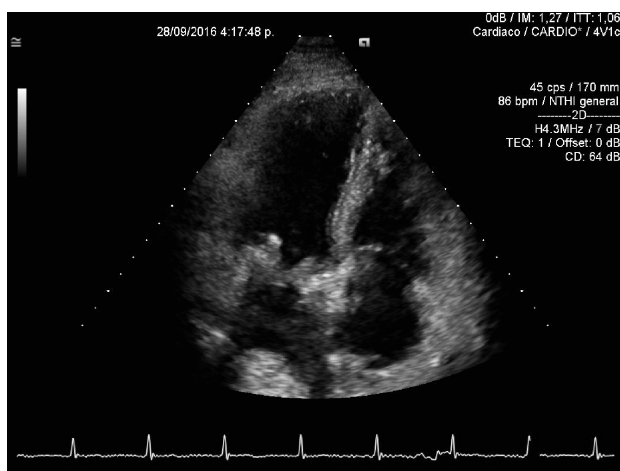
### Mediciones

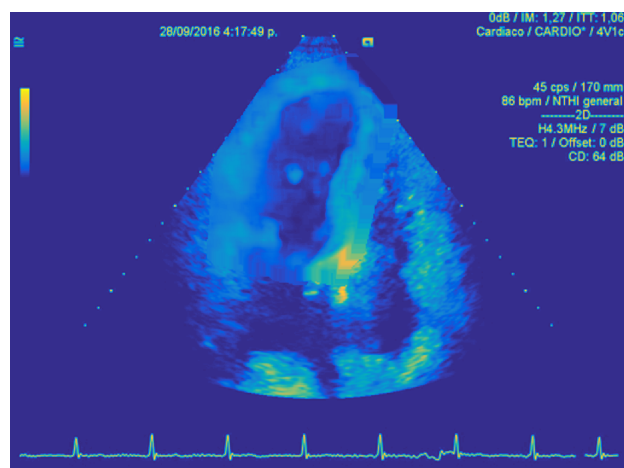
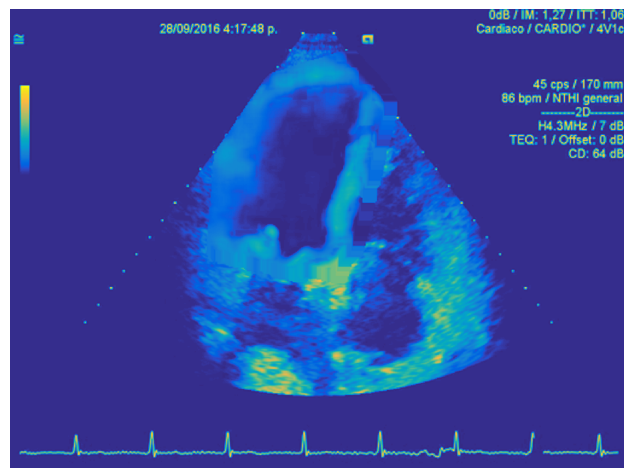
- EF (ECO - HG0) =  $(65 \pm 4) \%$
- EF (CRMN) =  $(71 \pm 4) \%$

### Perfil de evolución del volumen cardíaco relativo

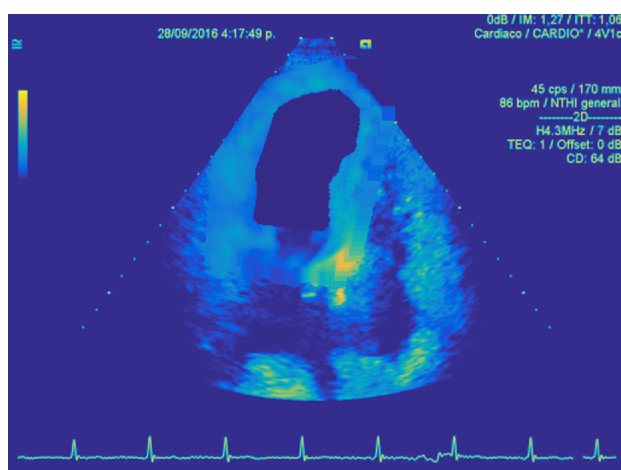
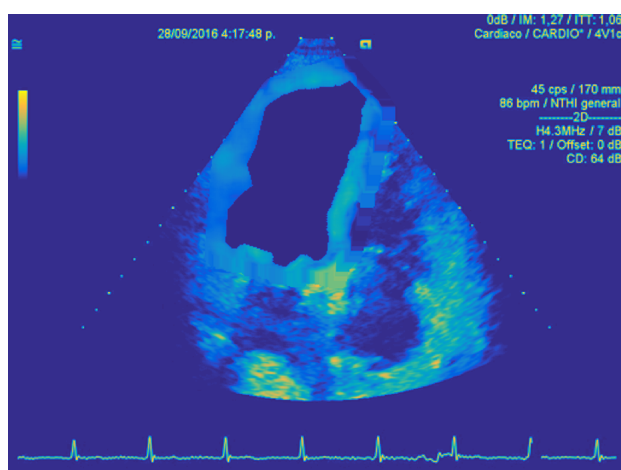


## Cuadros originales FD y FS en formato DICOM



**Cuadros con mejora de contraste usando HG0**

## Cuadros segmentados





## B.17 Paciente 17

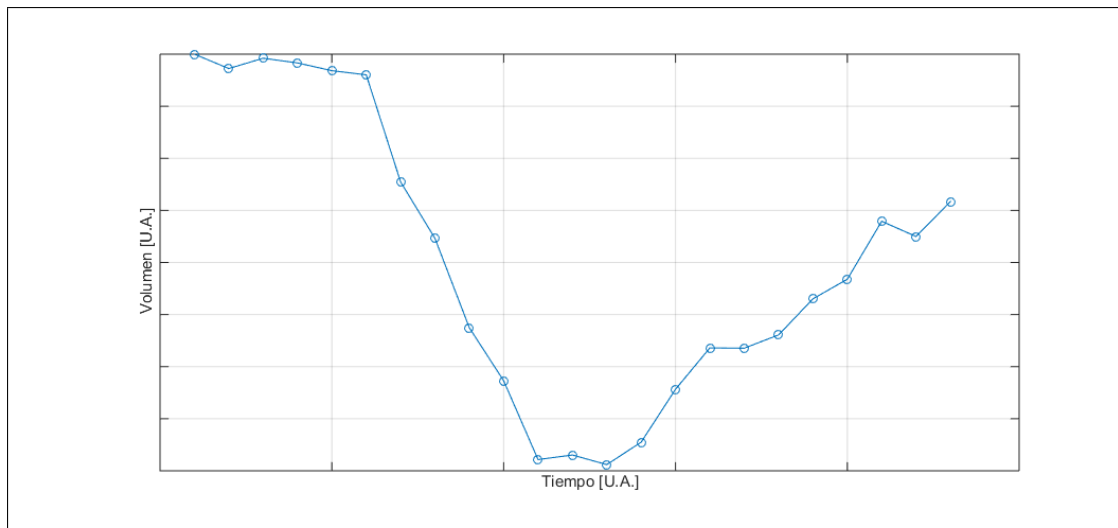
### Información general

- Sexo: Mujer
- Edad: 46 años
- Diagnóstico: Insuficiencia Mitral.

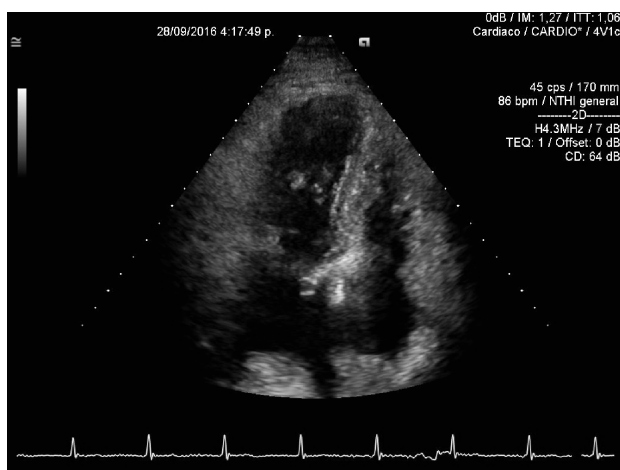
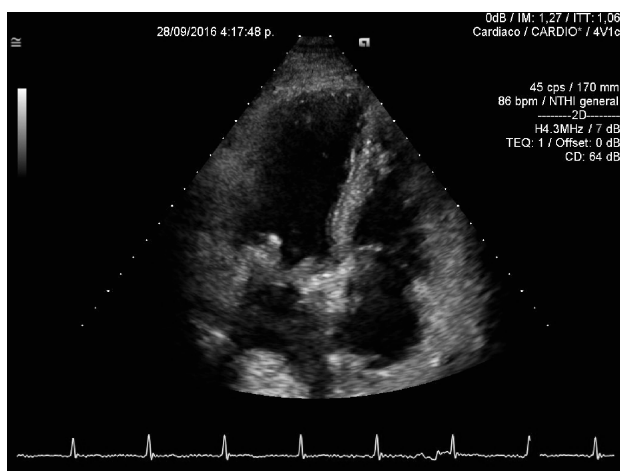
### Mediciones

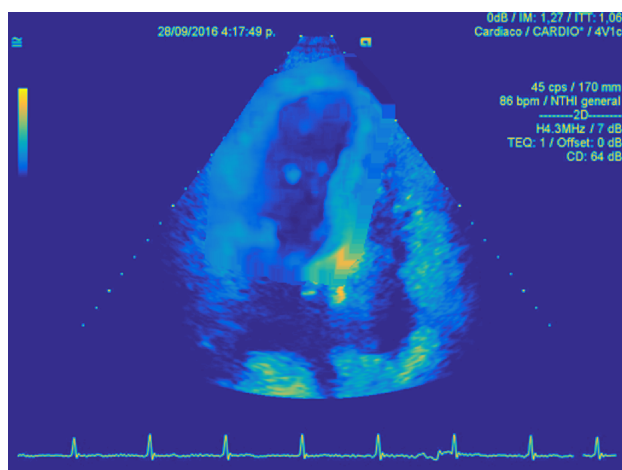
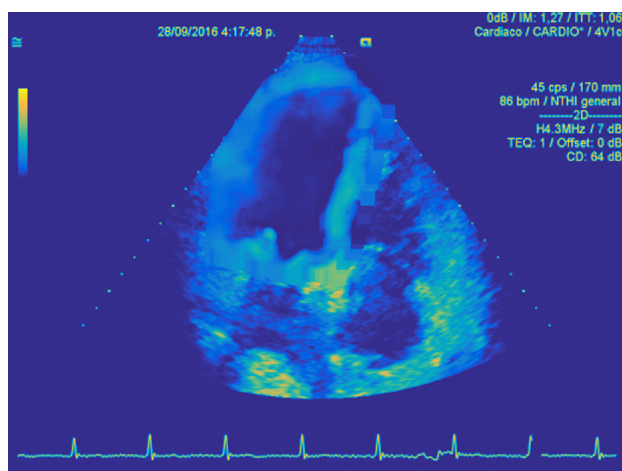
- EF (ECO - HG0) =  $(53 \pm 4) \%$
- EF (CRMN) =  $(50 \pm 4) \%$

### Perfil de evolución del volumen cardíaco relativo

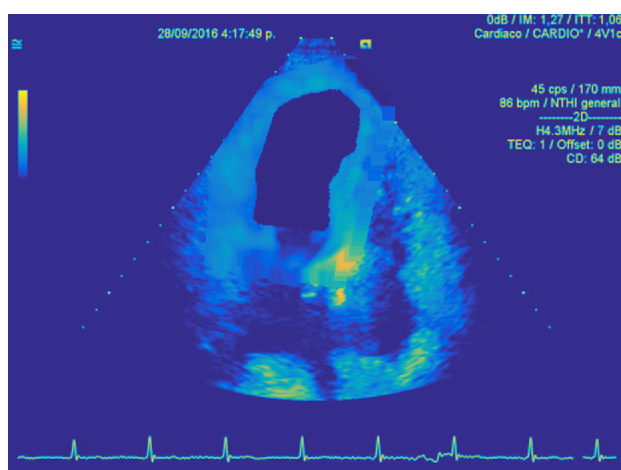
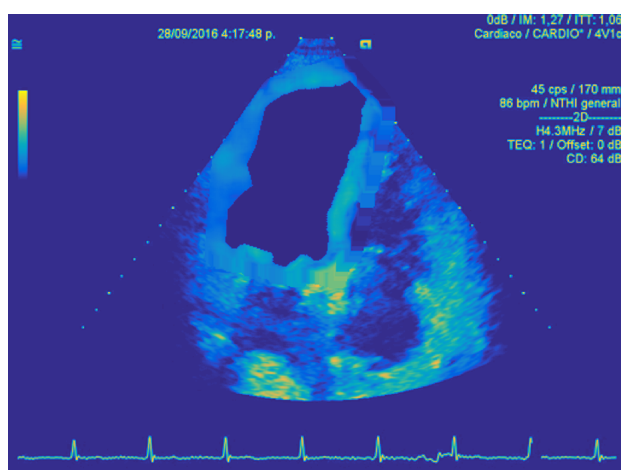


## Cuadros originales FD y FS en formato DICOM



**Cuadros con mejora de contraste usando HG0**

## Cuadros segmentados



## B.18 Paciente 18

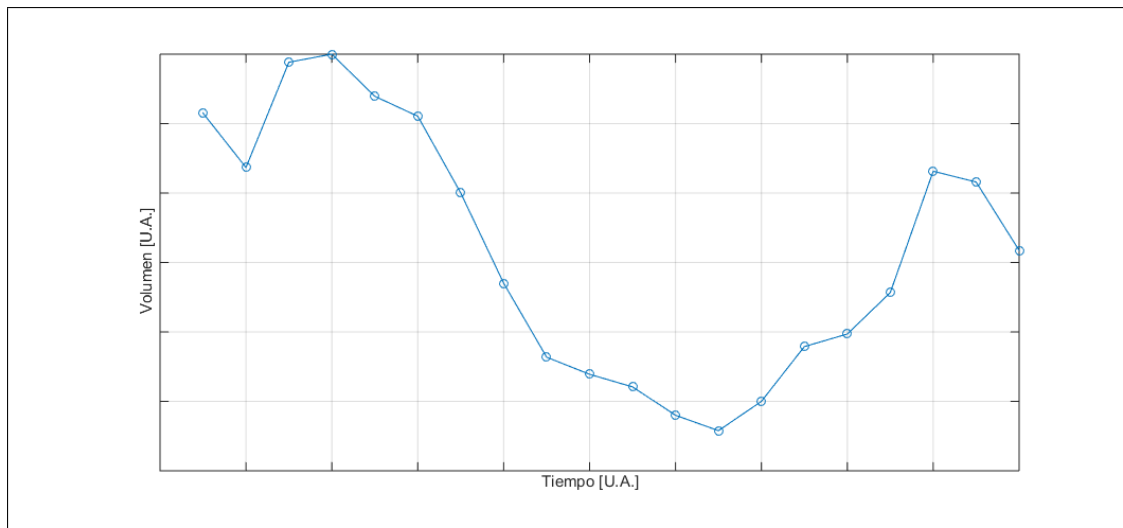
### Información general

- Sexo: Mujer
- Edad: 37 años
- Diagnóstico: Enfermedad Coronaria.

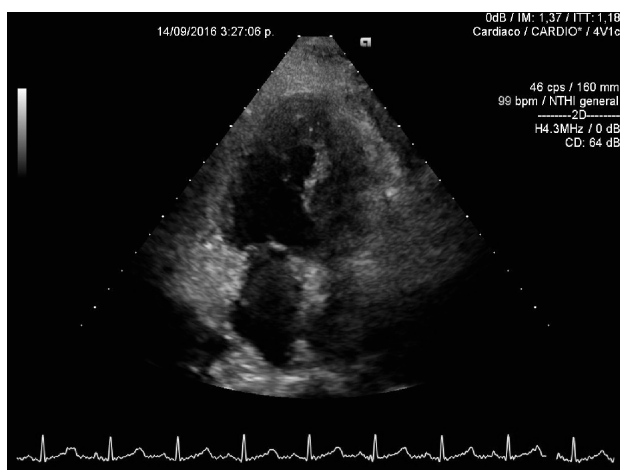
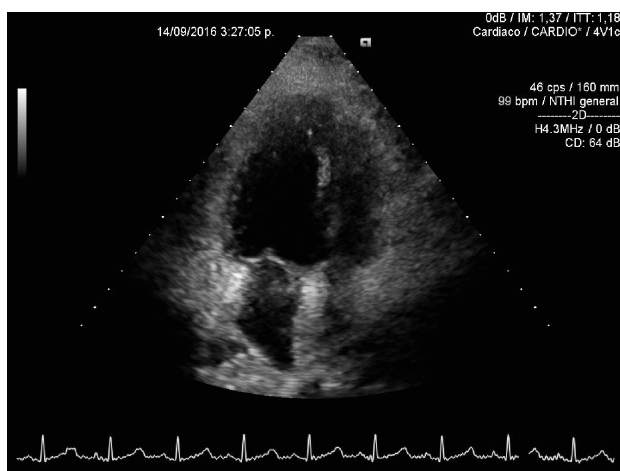
### Mediciones

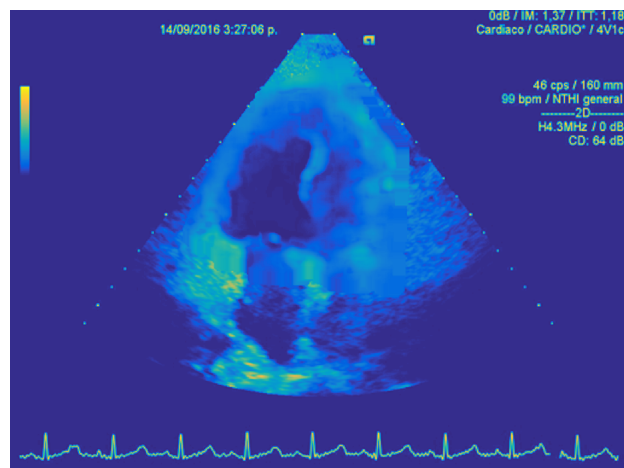
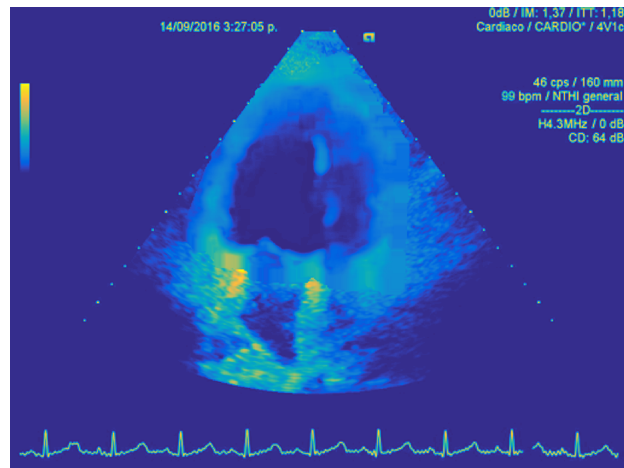
- EF (ECO - HG0) =  $(39 \pm 4) \%$
- EF (CRMN) =  $(46 \pm 4) \%$

### Perfil de evolución del volumen cardíaco relativo

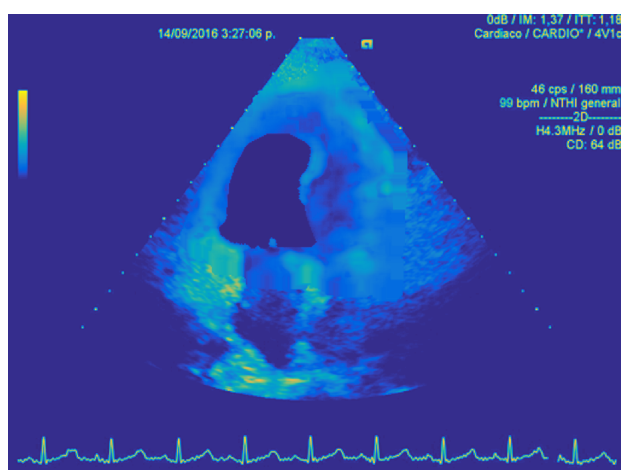
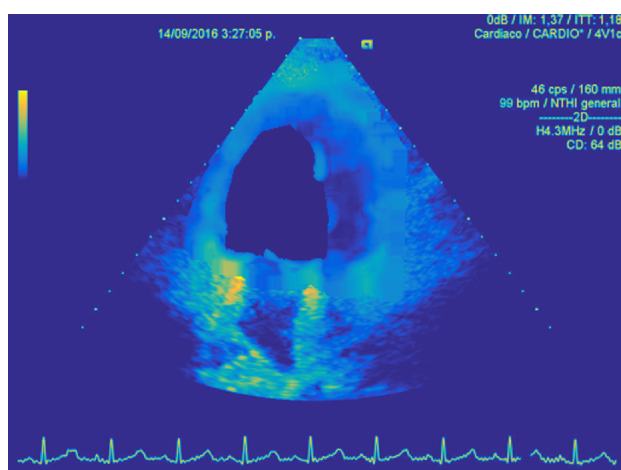


## Cuadros originales FD y FS en formato DICOM



**Cuadros con mejora de contraste usando HG0**

## Cuadros segmentados





## B.19 Paciente 19

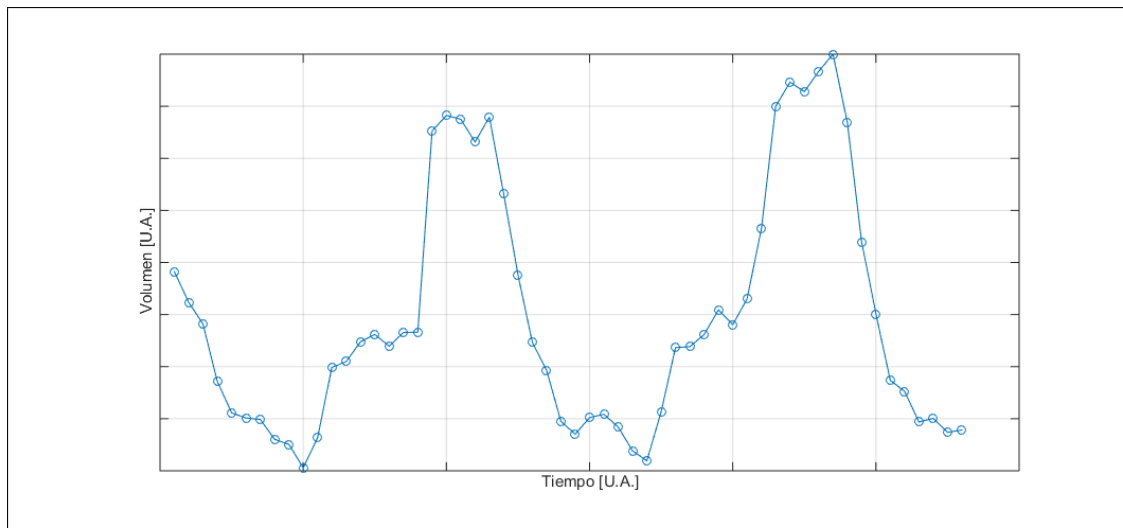
### Información general

- Sexo: Mujer
- Edad: 55 años
- Diagnóstico: Enfermedad Coronaria.

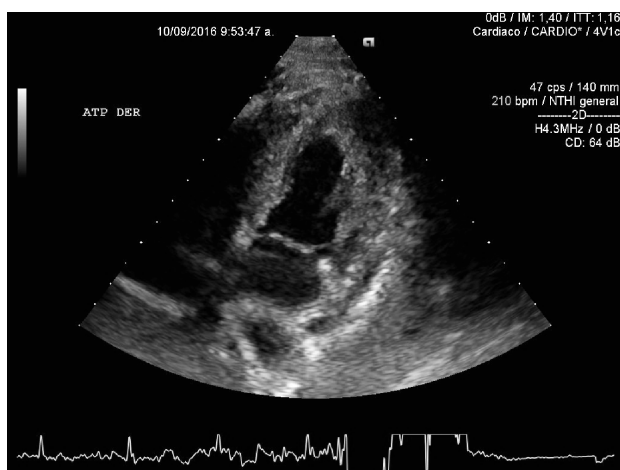
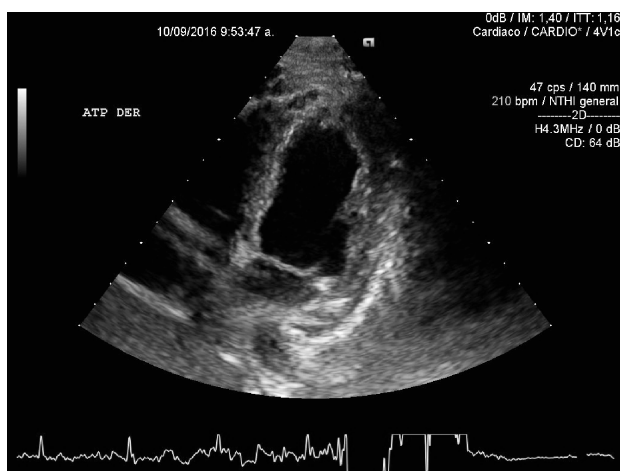
### Mediciones

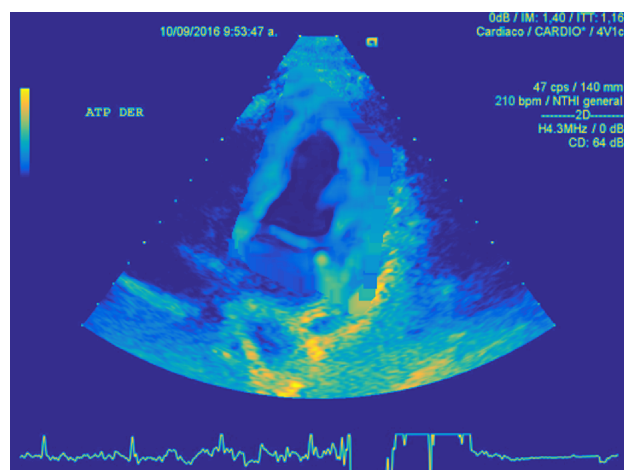
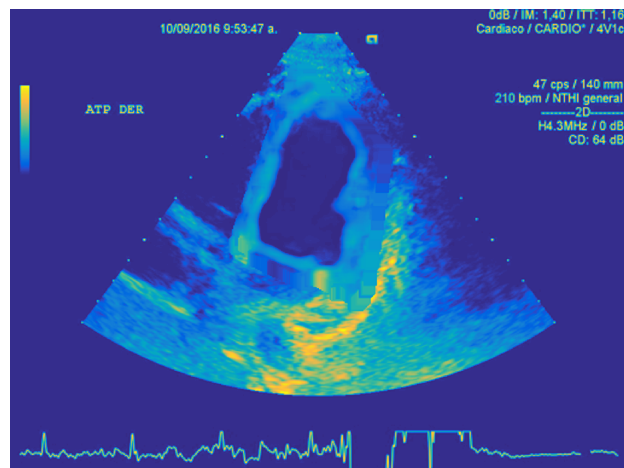
- EF (ECO - HG0) =  $(56 \pm 4) \%$
- EF (CRMN) =  $(58 \pm 4) \%$

### Perfil de evolución del volumen cardíaco relativo

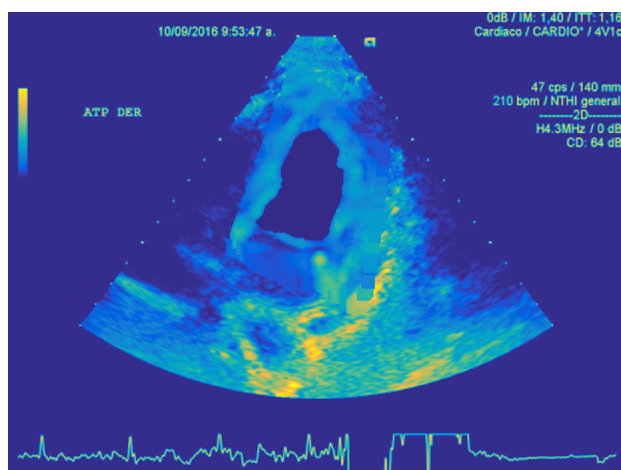
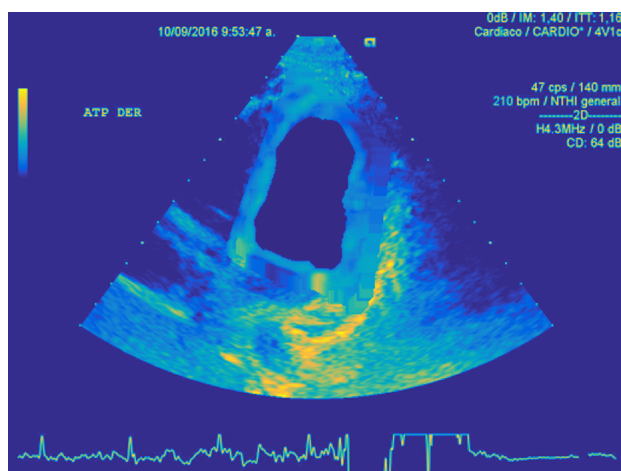


## Cuadros originales FD y FS en formato DICOM



**Cuadros con mejora de contraste usando HG0**

## Cuadros segmentados



## B.20 Paciente 20

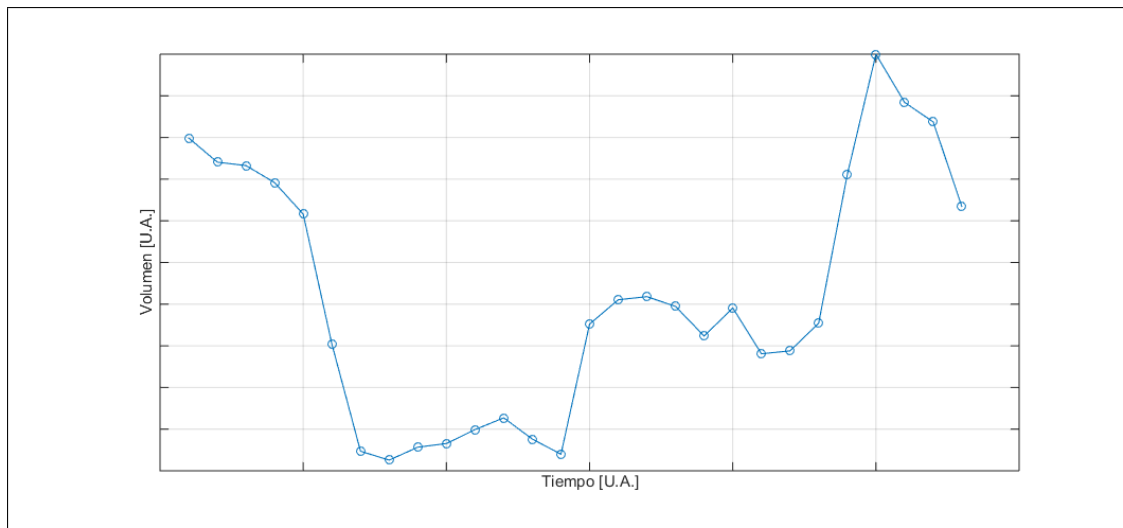
### Información general

- Sexo: Hombre
- Edad: 50 años
- Diagnóstico: Comunicación Inter Auricular (CIA).

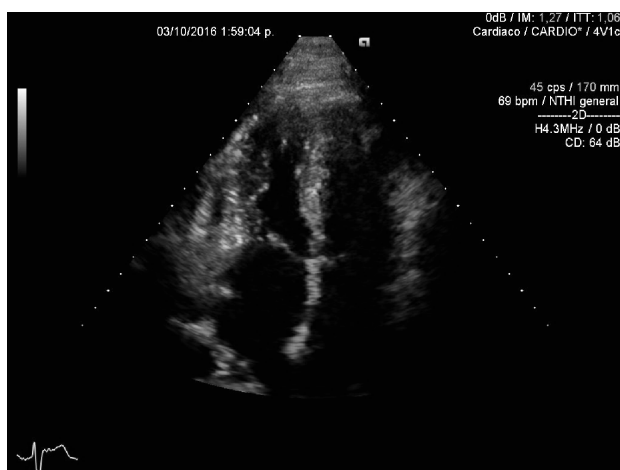
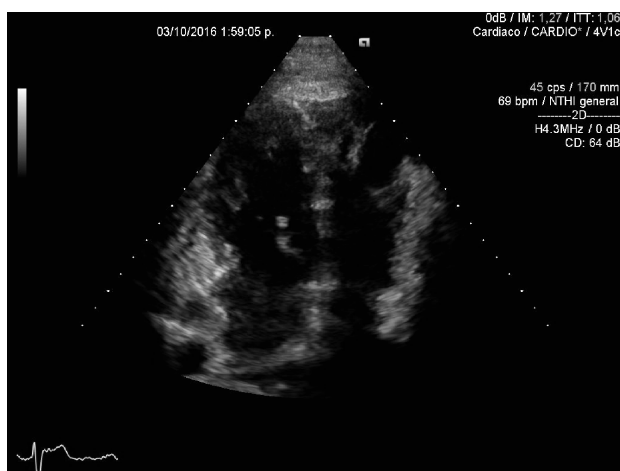
### Mediciones

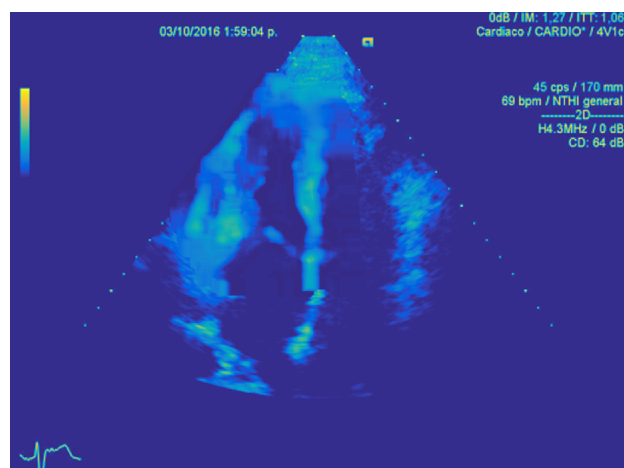
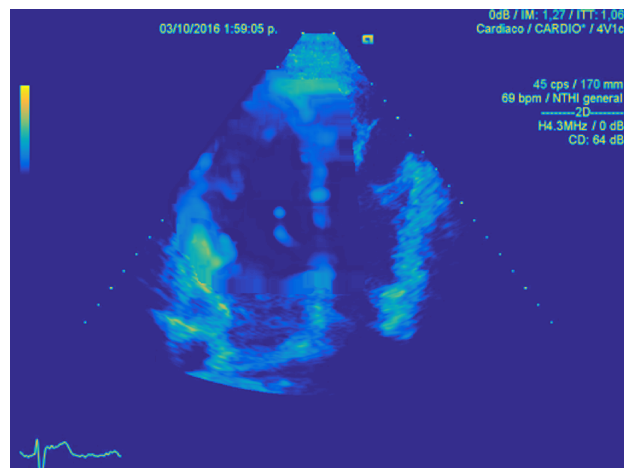
- EF (ECO - HG0) =  $(51 \pm 4) \%$
- EF (CRMN) =  $(52 \pm 4) \%$

### Perfil de evolución del volumen cardíaco relativo

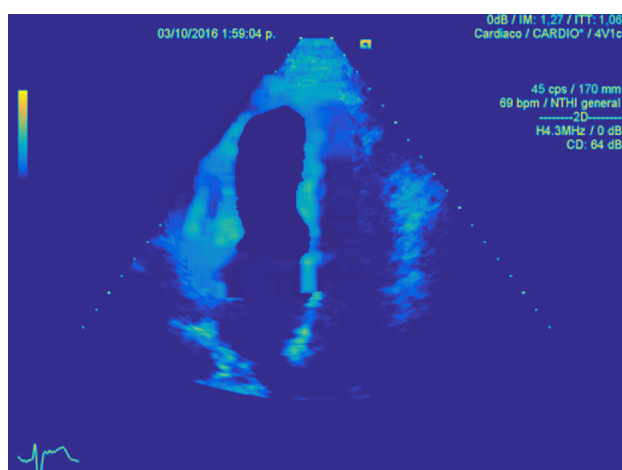
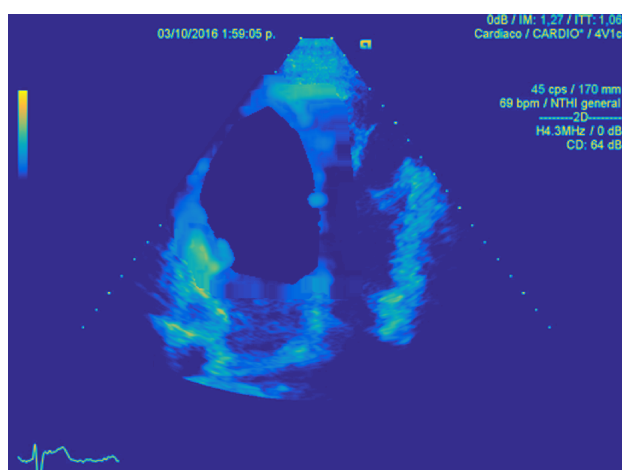


## Cuadros originales FD y FS en formato DICOM



**Cuadros con mejora de contraste usando HG0**

## Cuadros segmentados





## B.21 Paciente 21

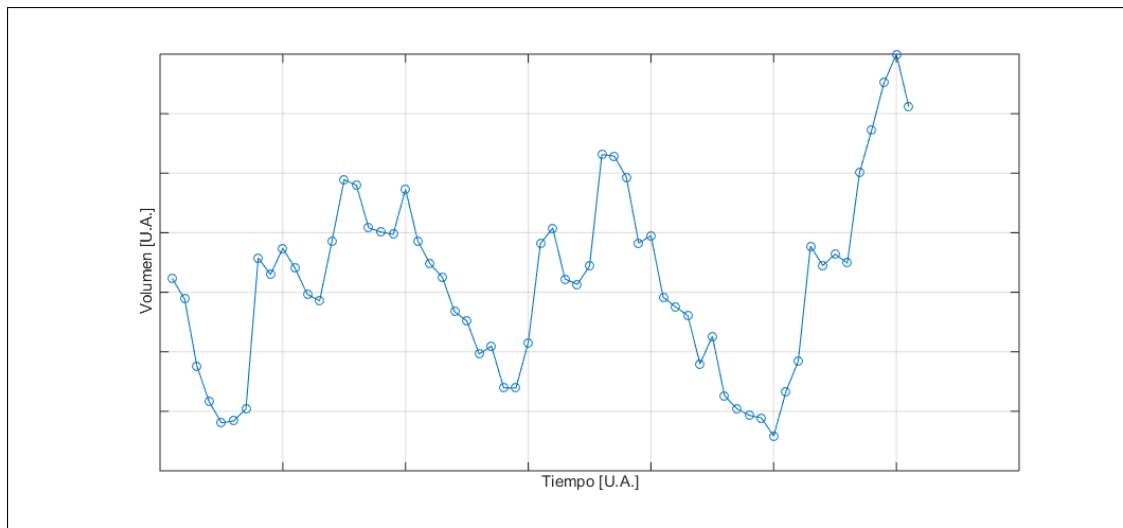
### Información general

- Sexo: Hombre
- Edad: 50 años
- Diagnóstico: Comunicación Inter Auricular (CIA).

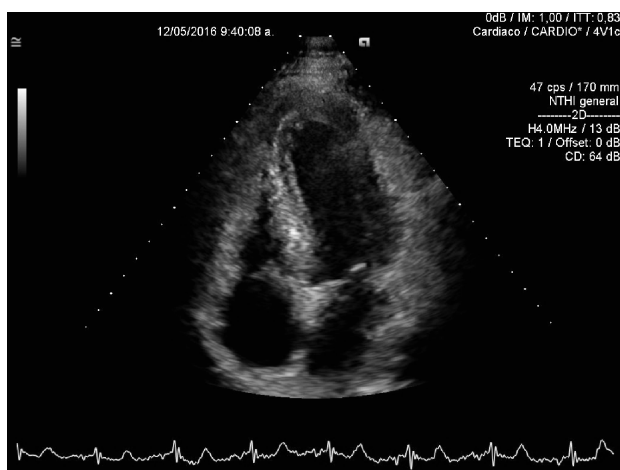
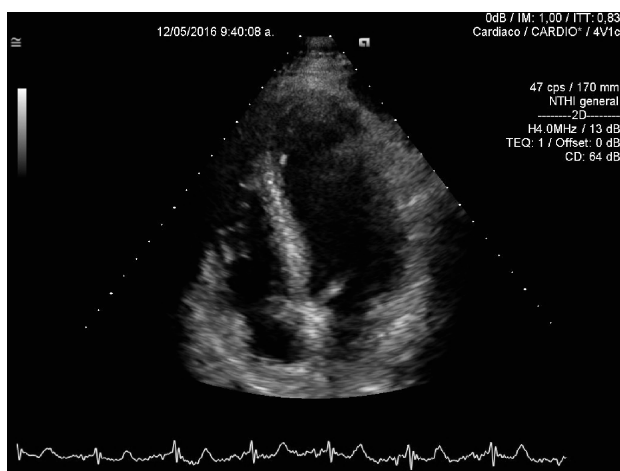
### Mediciones

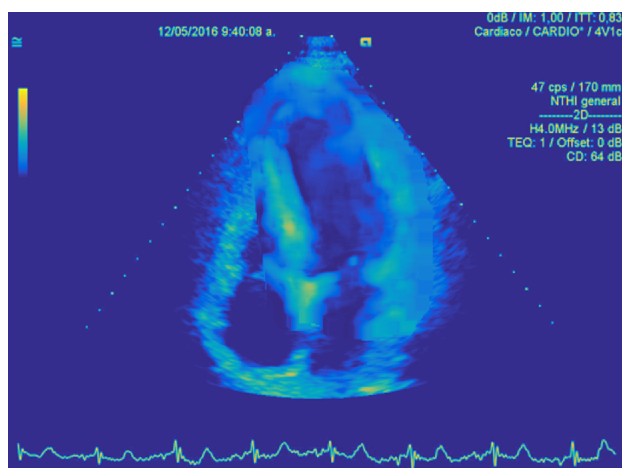
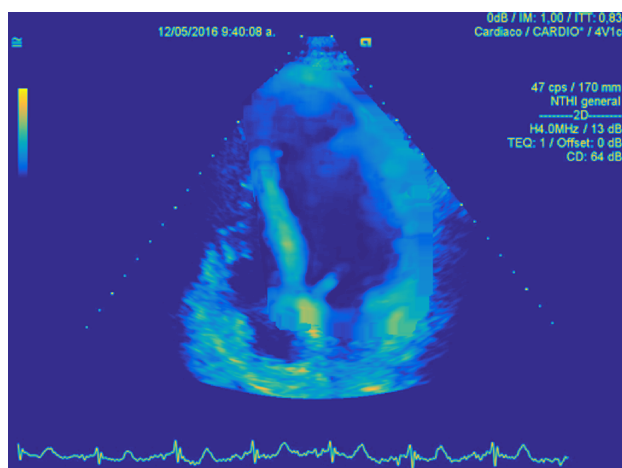
- EF (ECO - HG0) =  $(53 \pm 4) \%$
- EF (CRMN) =  $(41 \pm 4) \%$

### Perfil de evolución del volumen cardíaco relativo

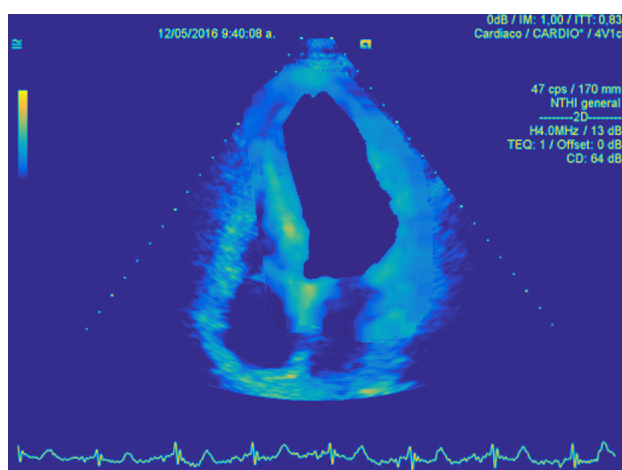
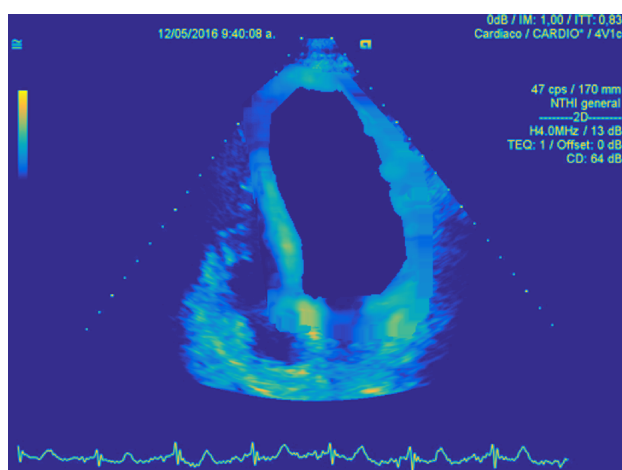


## Cuadros originales FD y FS en formato DICOM



**Cuadros con mejora de contraste usando HG0**

## Cuadros segmentados



## B.22 Paciente 22

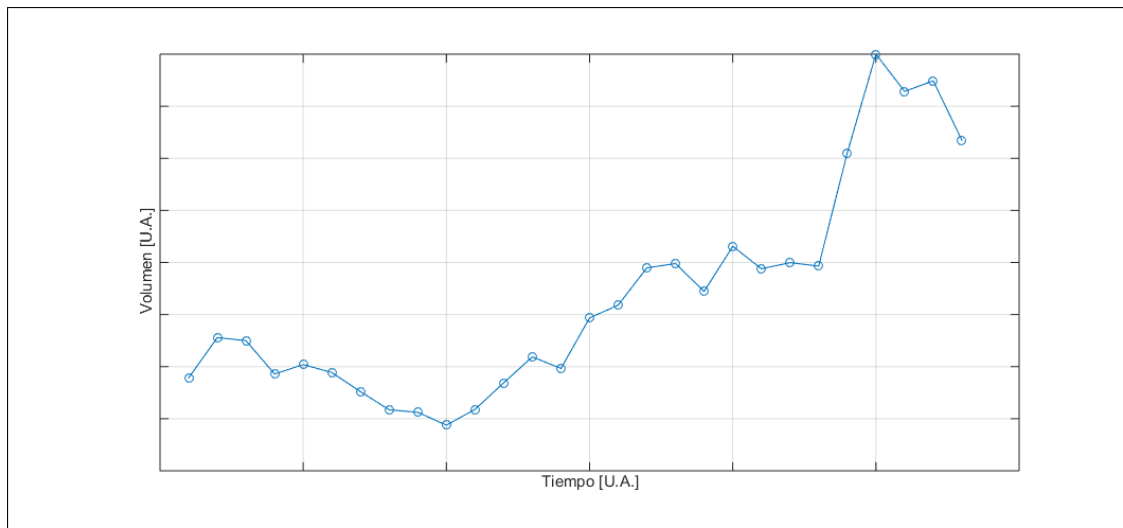
### Información general

- Sexo: Hombre
- Edad: 46 años
- Diagnóstico: Insuficiencia Aorta.

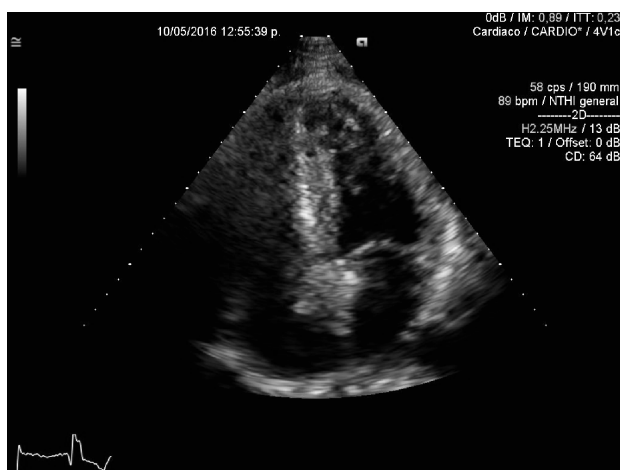
### Mediciones

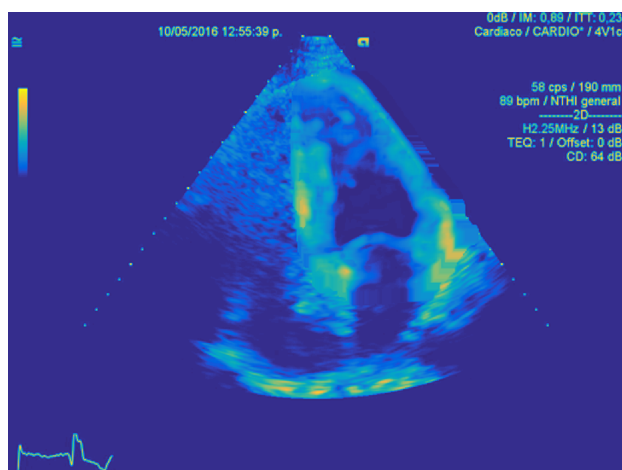
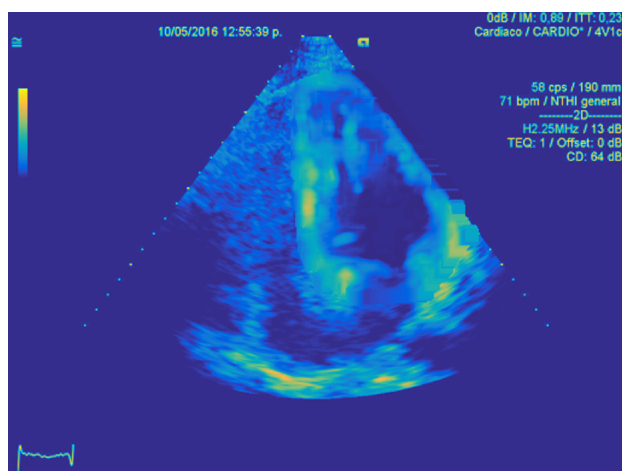
- EF (ECO - HG0) =  $(55 \pm 4) \%$
- EF (CRMN) =  $(51 \pm 4) \%$

### Perfil de evolución del volumen cardíaco relativo

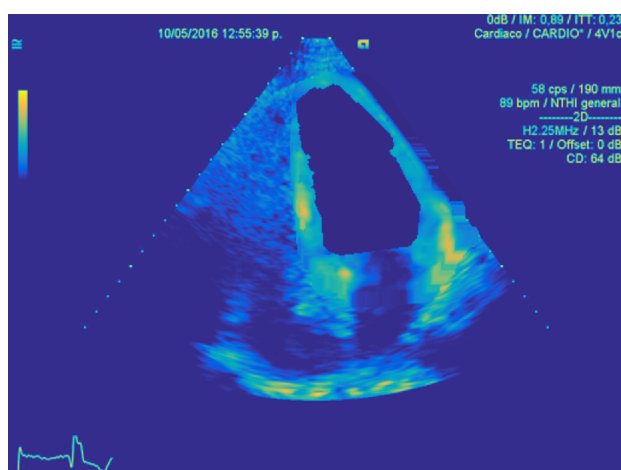
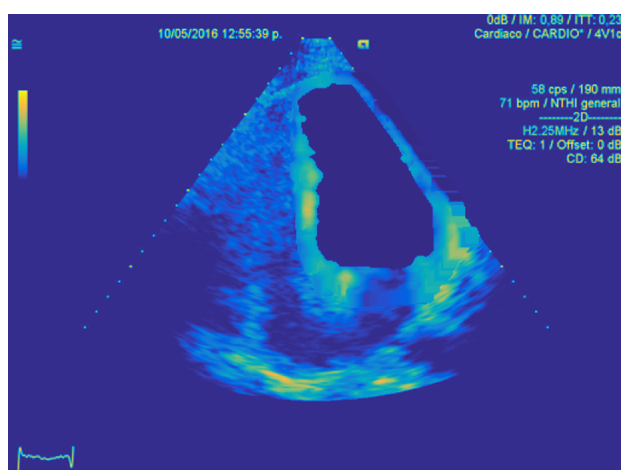


## Cuadros originales FD y FS en formato DICOM



**Cuadros con mejora de contraste usando HG0**

## Cuadros segmentados





## B.23 Paciente 23

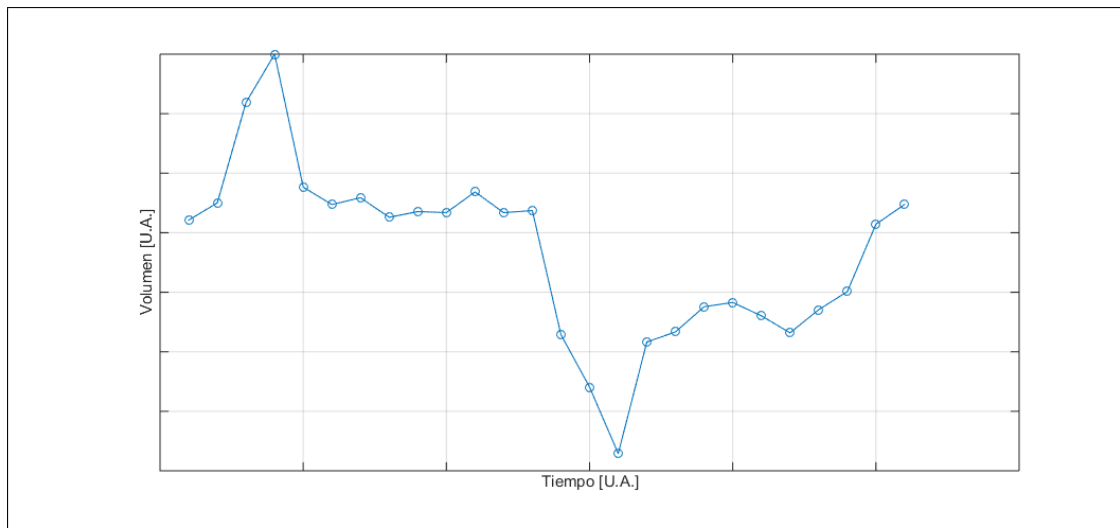
### Información general

- Sexo: Mujer
- Edad: 57 años
- Diagnóstico: Enfermedad Coronaria.

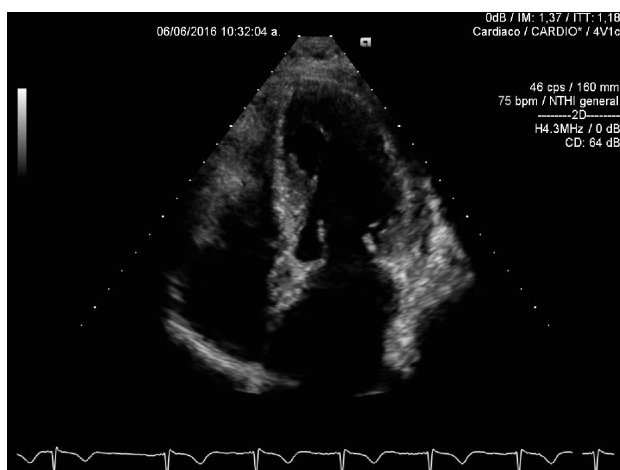
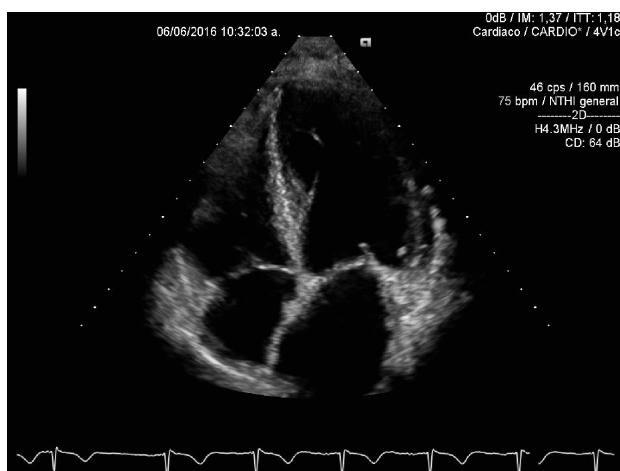
### Mediciones

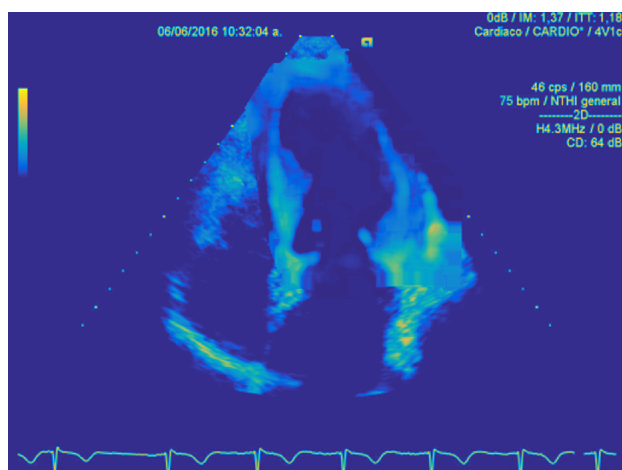
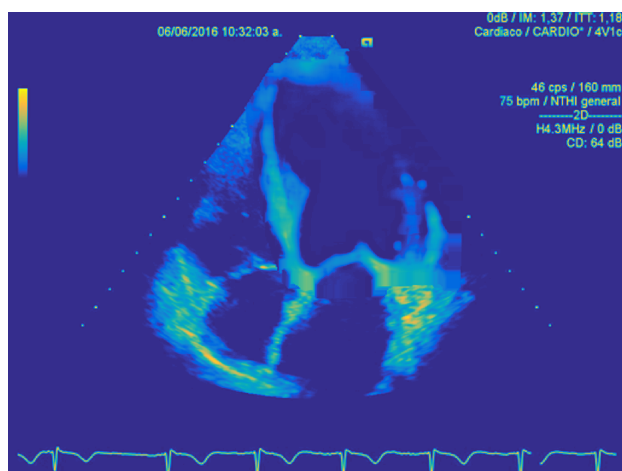
- EF (ECO - HG0) =  $(57 \pm 4) \%$
- EF (CRMN) =  $(58 \pm 4) \%$

### Perfil de evolución del volumen cardíaco relativo

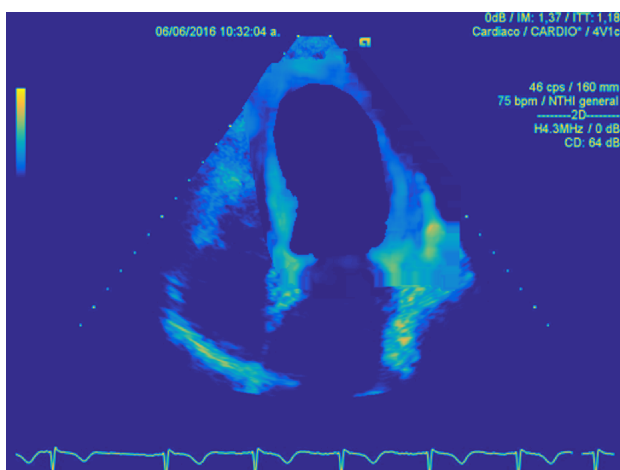
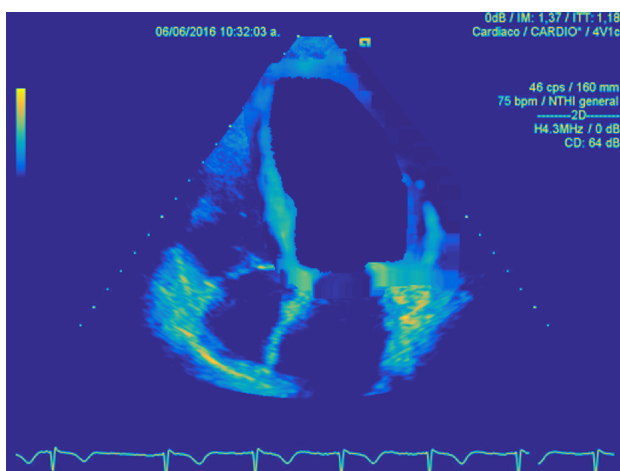


## Cuadros originales FD y FS en formato DICOM



**Cuadros con mejora de contraste usando HG0**

## Cuadros segmentados



## B.24 Paciente 24

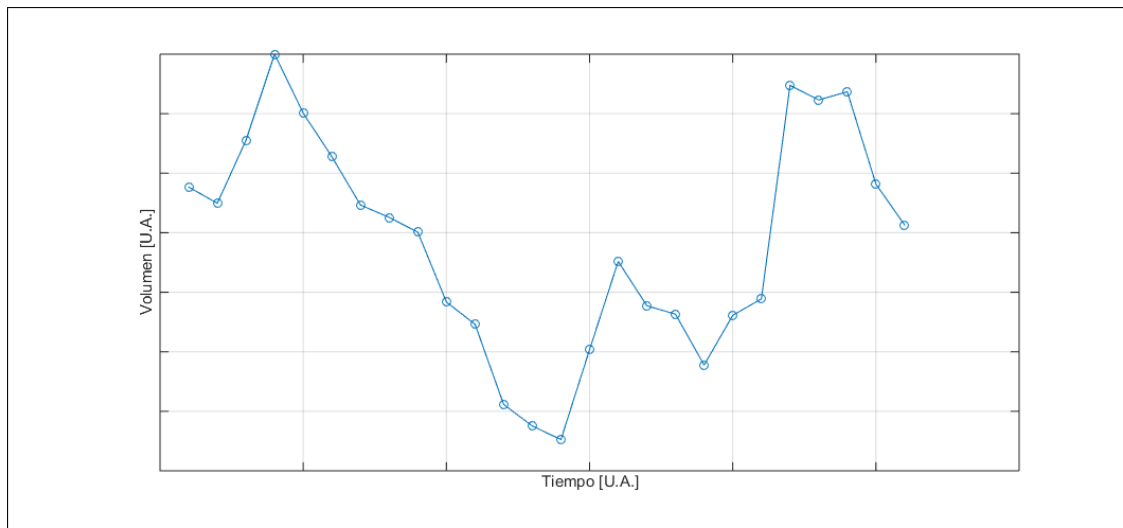
### Información general

- Sexo: Mujer
- Edad: 64 años
- Diagnóstico: Infarto Agudo de Miocardio.

### Mediciones

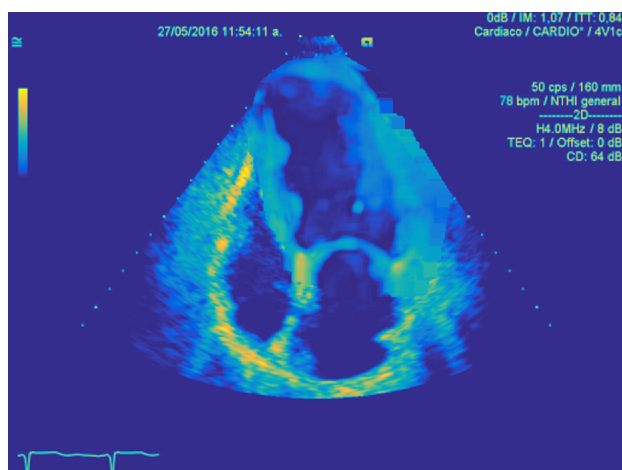
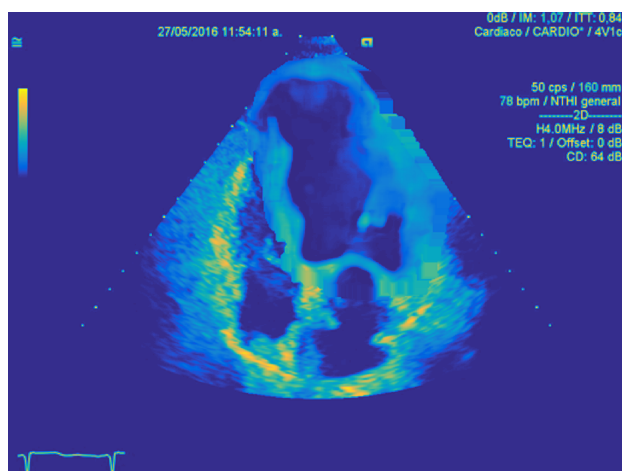
- EF (ECO - HG0) =  $(24 \pm 4) \%$
- EF (CRMN) =  $(23 \pm 4) \%$

### Perfil de evolución del volumen cardíaco relativo

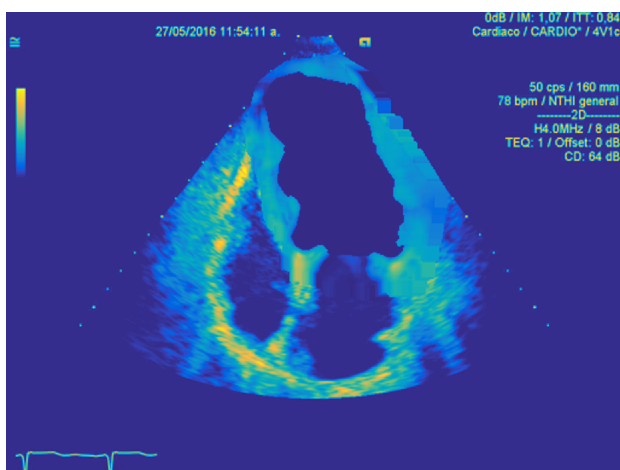
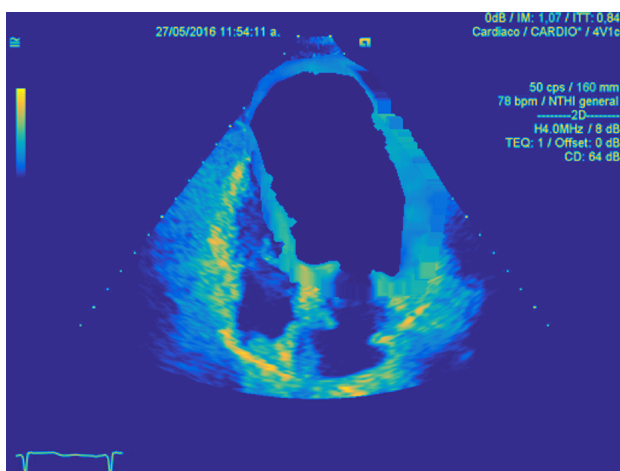


## Cuadros originales FD y FS en formato DICOM



**Cuadros con mejora de contraste usando HG0**

## Cuadros segmentados





## B.25 Paciente 25

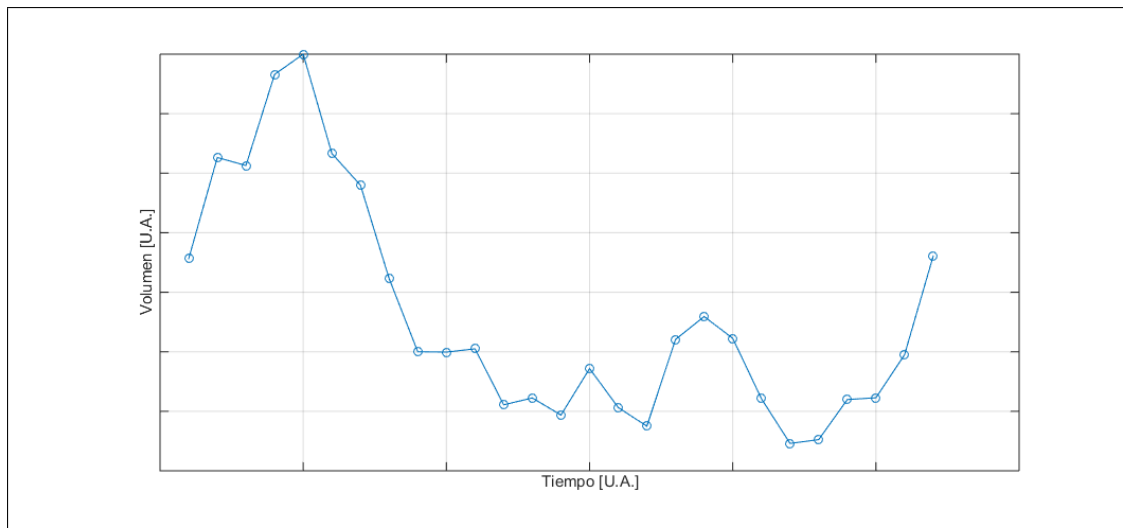
### Información general

- Sexo: Hombre
- Edad: 56 años
- Diagnóstico: Enfermedad Coronaria.

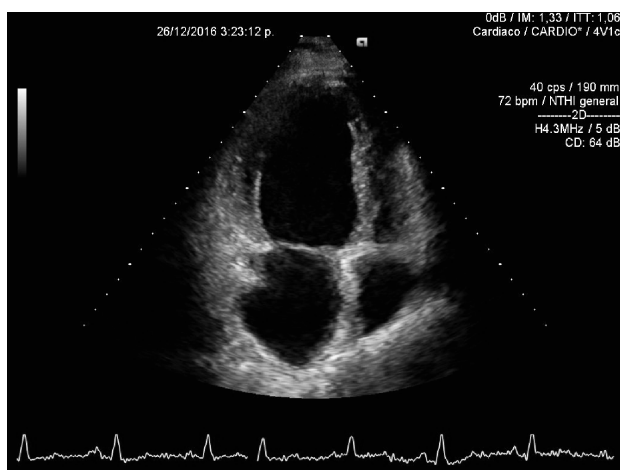
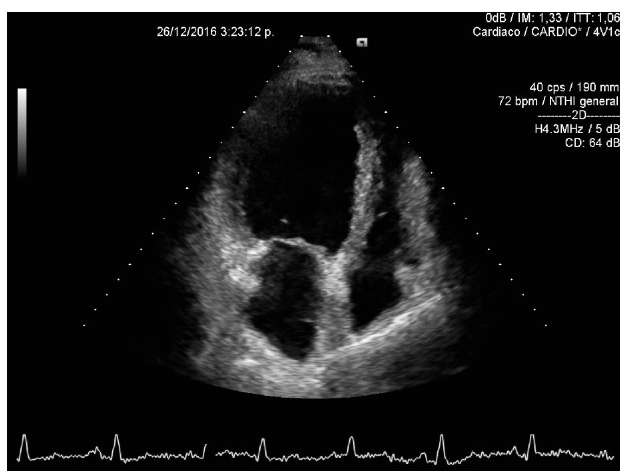
### Mediciones

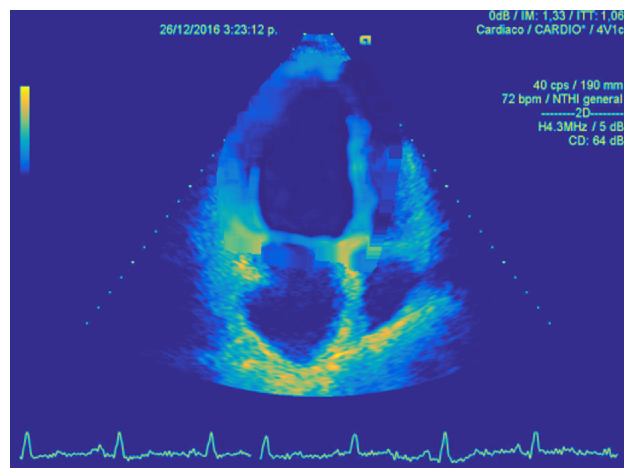
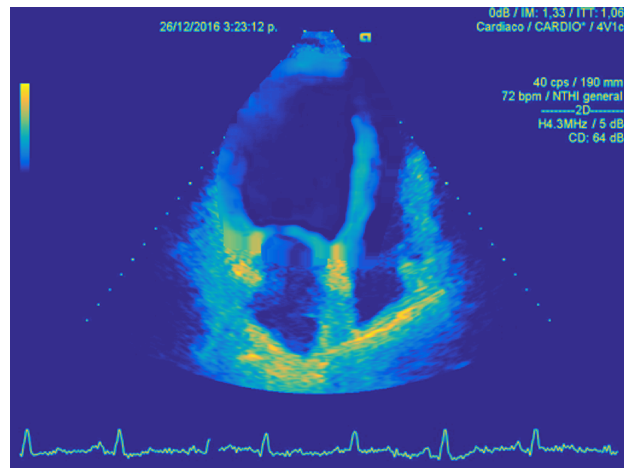
- EF (ECO - HG0) =  $(18 \pm 4) \%$
- EF (CRMN) =  $(17 \pm 4) \%$

### Perfil de evolución del volumen cardíaco relativo

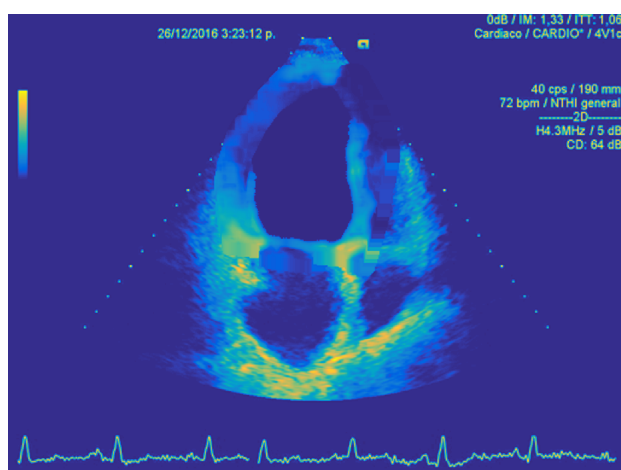
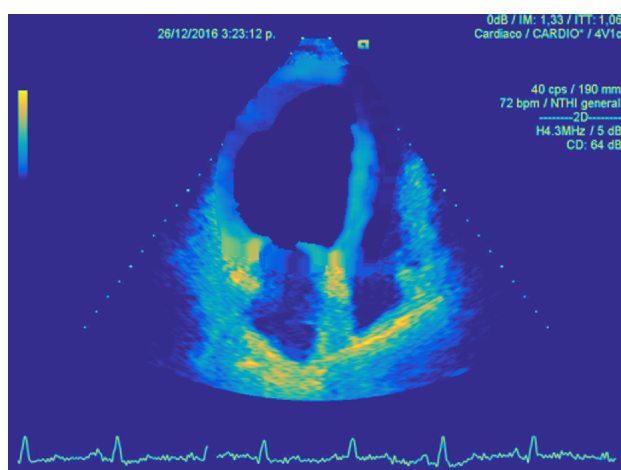


## Cuadros originales FD y FS en formato DICOM



**Cuadros con mejora de contraste usando HG0**

## Cuadros segmentados



## B.26 Paciente 26

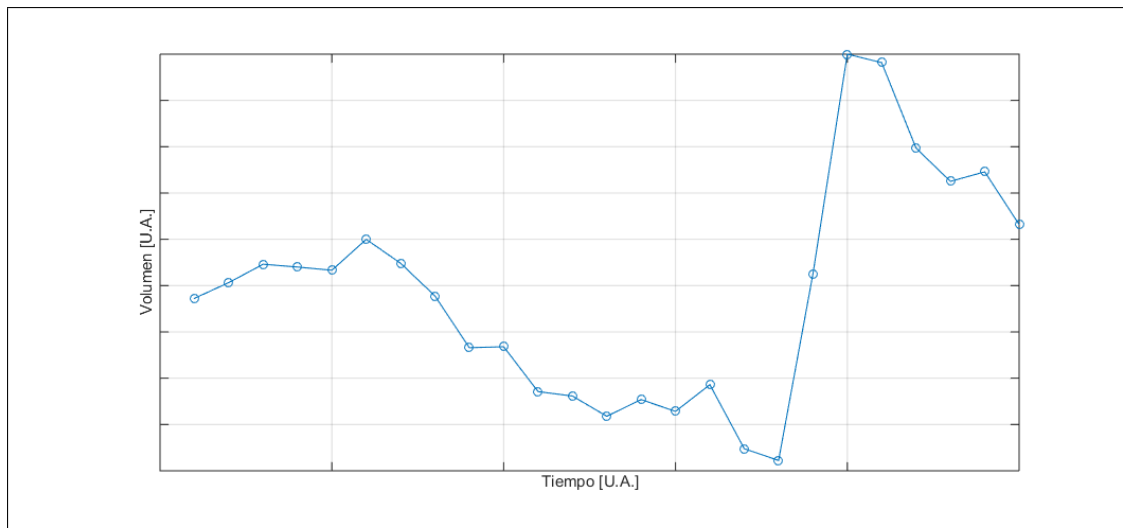
### Información general

- Sexo: Hombre
- Edad: 26 años
- Diagnóstico: Miocardiopatía Periparto.

### Mediciones

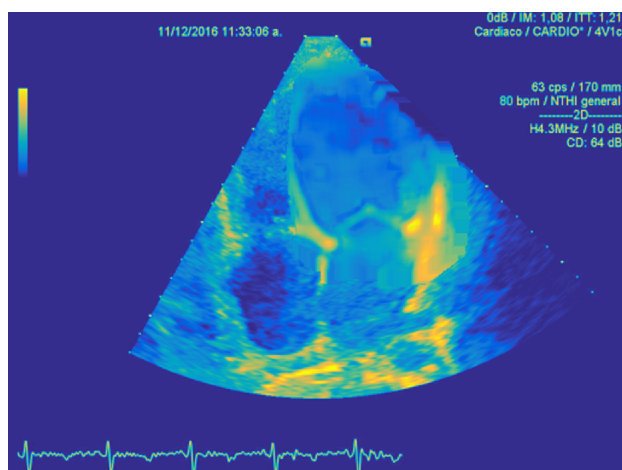
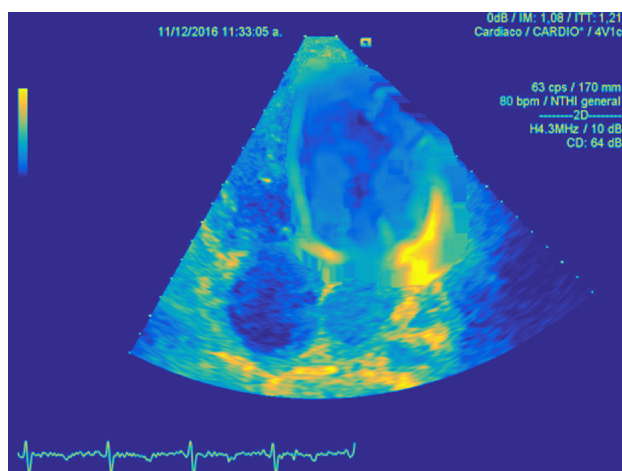
- EF (ECO - HG0) =  $(31 \pm 4) \%$
- EF (CRMN) =  $(32 \pm 4) \%$

### Perfil de evolución del volumen cardíaco relativo

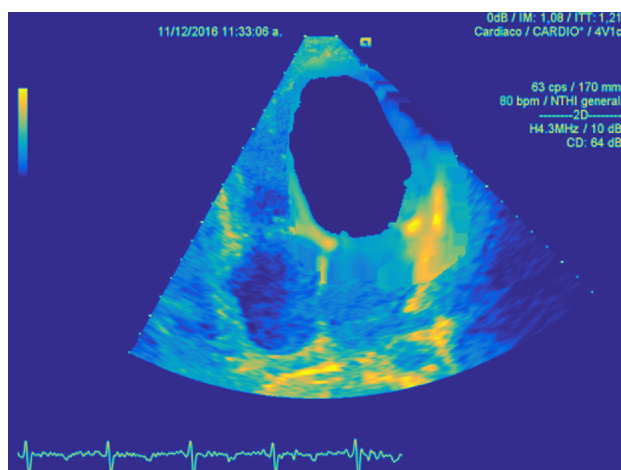
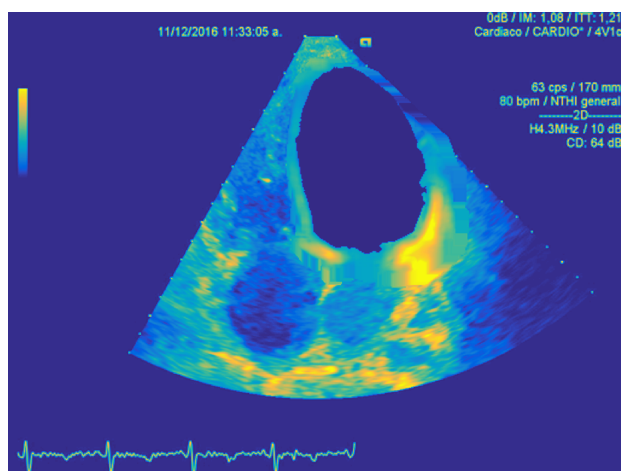


## Cuadros originales FD y FS en formato DICOM



**Cuadros con mejora de contraste usando HG0**

## Cuadros segmentados





## B.27 Paciente 27

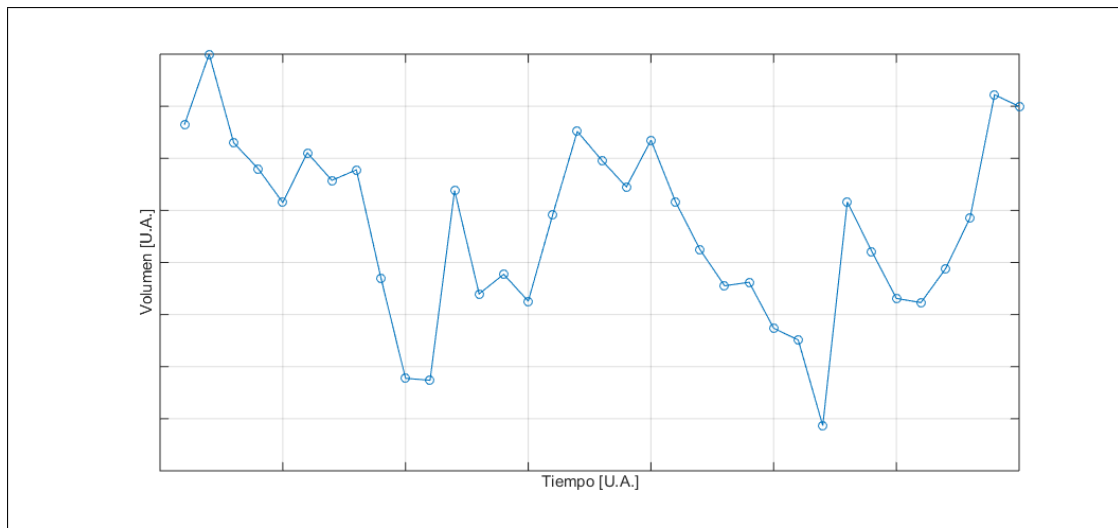
### Información general

- Sexo: Hombre
- Edad: 56 años
- Diagnóstico: Insuficiencia Cardiaca.

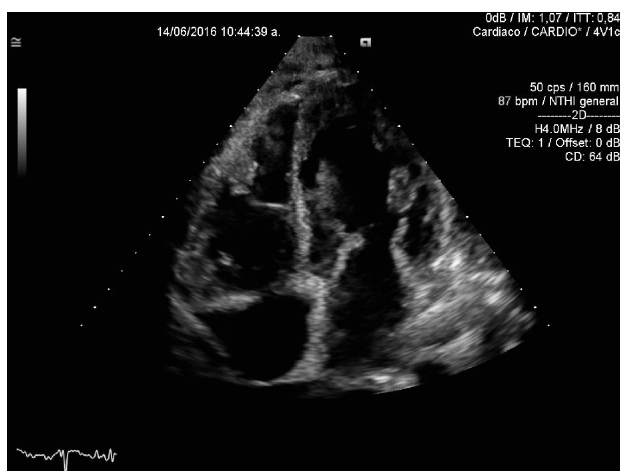
### Mediciones

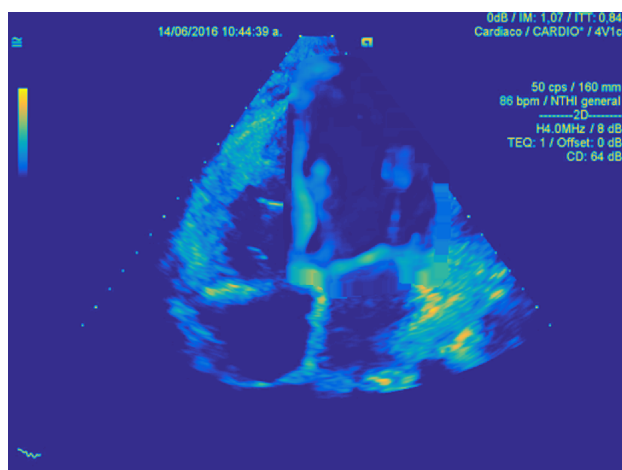
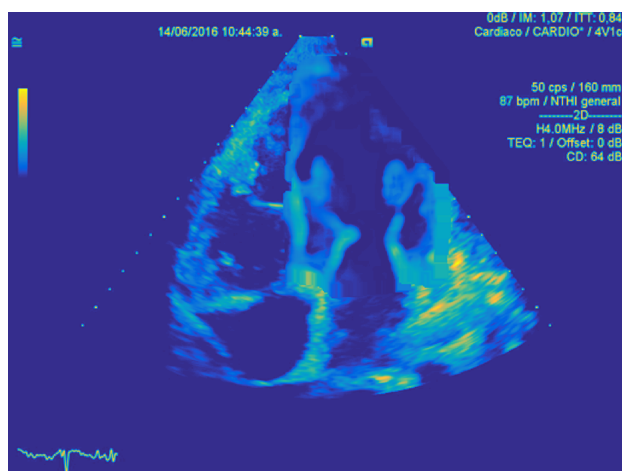
- EF (ECO - HG0) =  $(17 \pm 4) \%$
- EF (CRMN) =  $(19 \pm 4) \%$

### Perfil de evolución del volumen cardíaco relativo

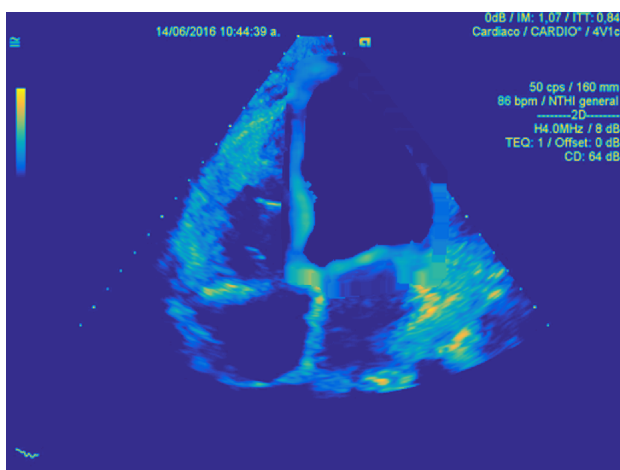
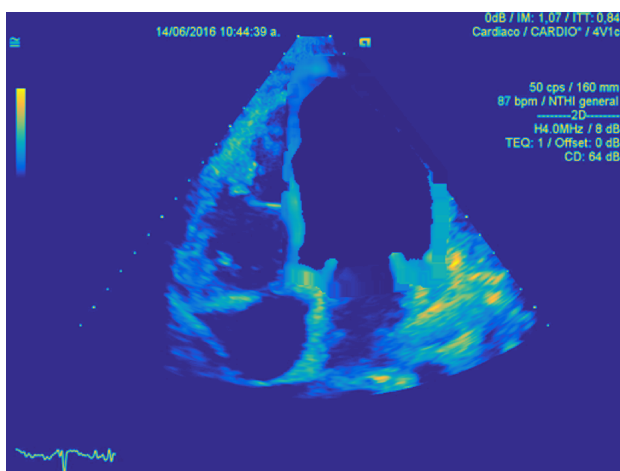


## Cuadros originales FD y FS en formato DICOM



**Cuadros con mejora de contraste usando HG0**

## Cuadros segmentados





# Bibliografía

- Ahmadpour, Hedayatollah et al. (1983). "Mitral E point septal separation: A reliable index of left ventricular performance in coronary artery disease". In: *American Heart Journal* 106.1, pp. 21–28. DOI: [10.1016/0002-8703\(83\)90433-7](https://doi.org/10.1016/0002-8703(83)90433-7). URL: <https://doi.org/10.1016%2F0002-8703%2883%2990433-7>.
- Al-Mallah, Mouaz H et al. (2010). "Assessment of myocardial perfusion and function with PET and PET/CT". In: *Journal of Nuclear Cardiology* 17.3, pp. 498–513.
- Alfakih, Khaled et al. (2004). "Assessment of ventricular function and mass by cardiac magnetic resonance imaging". In: *European Radiology* 14.10. DOI: [10.1007/s00330-004-2387-0](https://doi.org/10.1007/s00330-004-2387-0). URL: <https://doi.org/10.1007%2Fs00330-004-2387-0>.
- Altman, Douglas G and J Martin Bland (1983). "Measurement in medicine: the analysis of method comparison studies". In: *The statistician*, pp. 307–317.
- Amundsen, Brage H et al. (2006). "Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging". In: *Journal of the American College of Cardiology* 47.4, pp. 789–793.
- Assmann, Patricia E., Cornelis J. Slager, and Jos R. Roelandt (1991). "Systolic excursion of the mitral anulus as an index of left ventricular systolic function". In: *The American Journal of Cardiology* 68.8, pp. 829–830. DOI: [10.1016/0002-9149\(91\)90673-9](https://doi.org/10.1016/0002-9149(91)90673-9). URL: <https://doi.org/10.1016%2F0002-9149%2891%2990673-9>.
- Baran, Andrij O., Gary J. Rogal, and Navin C. Nanda (1983). "Ejection fraction determination without planimetry by two-dimensional echocardiography: A new method". In: *Journal of the American College of Cardiology* 1.6, pp. 1471–1478. DOI: [10.1016/s0735-1097\(83\)80051-5](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(83)80051-5). URL: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(83\)80051-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(83)80051-5).
- Belge, B. et al. (2006). "Accurate estimation of global and regional cardiac function by retrospectively gated multidetector row computed tomography: comparison with cine magnetic resonance imaging". In: *Eur Radiol* 16.7, pp. 1424–1433.
- Bermejo, Javier et al. (2008). "Objective quantification of global and regional left ventricular systolic function by endocardial tracking of contrast echocardiographic sequences". In: *International journal of cardiology* 124.1, pp. 47–56.
- Bland, J Martin and Douglas G Altman (1999). "Measuring agreement in method comparison studies". In: *Statistical Methods in Medical Research* 8.2. PMID: 10501650, pp. 135–160. DOI: [10.1177/096228029900800204](https://doi.org/10.1177/096228029900800204). eprint: <http://dx.doi.org/10.1177/096228029900800204>.

- org/10.1177/096228029900800204. URL: <http://dx.doi.org/10.1177/096228029900800204>.
- Carr, K. W. et al. (1979). "Measurement of left ventricular ejection fraction by mechanical cross-sectional echocardiography". In: *Circulation* 59.6, pp. 1196–1206. DOI: 10.1161/01.cir.59.6.1196. URL: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.59.6.1196>.
- Chan, T.F. and L.A. Vese (2001). "Active contours without edges". In: *IEEE Transactions on Image Processing* 10.2, pp. 266–277. DOI: 10.1109/83.902291. URL: <https://doi.org/10.1109%2F83.902291>.
- Chandra, Sonal, Hicham Skali, and Ron Blankstein (2010). "Novel techniques for assessment of left ventricular systolic function". In: *Heart Failure Reviews* 16.4, pp. 327–337. DOI: 10.1007/s10741-010-9219-x. URL: <https://doi.org/10.1007%2Fs10741-010-9219-x>.
- Chen, Jian Feng, James A. Zagzebski, and Ernest L. Madsen (1994). "Statistical uncertainty in estimates of an effective scatterer number density for ultrasound". In: *The Journal of the Acoustical Society of America* 96.4, pp. 2556–2563. DOI: 10.1121/1.411314. eprint: <http://dx.doi.org/10.1121/1.411314>. URL: <http://dx.doi.org/10.1121/1.411314>.
- Cianciulli (2012). *Nuevas técnicas en ecocardiografía*. Buenos Aires (Argentina: Journal. ISBN: 9789871259656.
- Cohn, Peter F. et al. (1974). "Reproducibility of the angiographic left ventricular ejection fraction in patients with coronary artery disease". In: *American Heart Journal* 88.6, pp. 713–720. DOI: 10.1016/0002-8703(74)90280-4. URL: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-8703\(74\)90280-4](http://dx.doi.org/10.1016/0002-8703(74)90280-4).
- Corsi, C. (2005). "Volumetric Quantification of Global and Regional Left Ventricular Function From Real-Time Three-Dimensional Echocardiographic Images". In: *Circulation* 112.8, pp. 1161–1170. DOI: 10.1161/circulationaha.104.513689. URL: <https://doi.org/10.1161%2Fcirculationaha.104.513689>.
- Council of European Union (2013). *COUNCIL DIRECTIVE 2013/59/EURATOM*. URL: <https://ec.europa.eu/energy/sites/ener/files/documents/CELEX-32013L0059-EN-TXT.pdf>.
- Destrempes, Francois et al. (2016). "Unifying Concepts of Statistical and Spectral Quantitative Ultrasound Techniques". In: *IEEE Transactions on Medical Imaging* 35.2, pp. 488–500. DOI: 10.1109/tmi.2015.2479455.
- Díaz-Rodríguez, N, RP Garrido-Chamorro, and J Castellano-Alarcón (2007). "Ecografía: principios físicos, ecógrafos y lenguaje ecográfico". In: *Semergen-Medicina de Familia* 33.7, pp. 362–369.
- Dodge, Harold T. et al. (1960). "The use of biplane angiocardiology for the measurement of left ventricular volume in man". In: *American Heart Journal* 60.5, pp. 762–776. DOI: 10.1016/0002-8703(60)90359-8. URL: <https://doi.org/10.1016%2F0002-8703%2860%2990359-8>.

- Dodge, Harold T. et al. (1966). "Usefulness and limitations of radiographic methods for determining left ventricular volume". In: *The American Journal of Cardiology* 18.1, pp. 10–24. DOI: [10.1016/0002-9149\(66\)90191-3](https://doi.org/10.1016/0002-9149(66)90191-3). URL: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149\(66\)90191-3](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149(66)90191-3).
- Erdt, Marius, Sebastian Steger, and Georgios Sakas (2012). "Regmentation: A new view of image segmentation and registration". In: *Journal of Radiation Oncology Informatics* 4.1, pp. 1–23.
- Feigenbaum, Harvey (1972). "Ultrasound Measurements of the Left Ventricle". In: *Archives of Internal Medicine* 129.3, p. 461. DOI: [10.1001/archinte.1972.00320030081009](https://doi.org/10.1001/archinte.1972.00320030081009). URL: <https://doi.org/10.1001%2Farchinte.1972.00320030081009>.
- Fernández, Miguel (2015). *Cardio Imagen Para El Clínico/ Cardio Image for the Clinical*. City: Cto Editorial. ISBN: 9788416403585.
- Fortuin, Nicholas J, William P Hood, and Ernest Craige (1972). "Evaluation of left ventricular function by echocardiography". In: *Circulation* 46.1, pp. 26–35.
- Frery, Alejandro César et al. (1997). "A model for extremely heterogeneous clutter". In: *IEEE Transactions on Geoscience and Remote Sensing* 35.3, pp. 648–659.
- Galiuto, Leda (2011). *The EAE textbook of echocardiography*. Oxford England: Oxford University Press. ISBN: 0199599637.
- García Fernández, Miguel Ángel (2004). *Procedimientos en ecocardiografía*. Madrid: McGraw-Hill. ISBN: 9788448605643.
- Gavidia, Giovana et al. (2011). "Generación de modelos discretos de tejidos del ser humano a través del preprocesamiento y segmentación de imágenes médicas". In: *Revista Internacional de Métodos Numéricos para Cálculo y Diseño en Ingeniería* 27.3, pp. 200–226.
- Hansen, D.W. and Qiang Ji (2010). "In the Eye of the Beholder: A Survey of Models for Eyes and Gaze". In: *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence* 32.3, pp. 478–500. DOI: [10.1109/tpami.2009.30](https://doi.org/10.1109/tpami.2009.30). URL: <https://doi.org/10.1109%2Ftpami.2009.30>.
- Hesse, Birger et al. (2008). "EANM/ESC guidelines for radionuclide imaging of cardiac function". In: *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 35.4, pp. 851–885.
- Hiremath, P.S., Prema T., and Sharan Badiger (2013). "Speckle Noise Reduction in Medical Ultrasound Images". In: *Advancements and Breakthroughs in Ultrasound Imaging*. InTech. DOI: [10.5772/56519](https://doi.org/10.5772/56519). URL: <https://doi.org/10.5772%2F56519>.
- JCGM - Joint Committee for Guides in Metrology (2008). *Guides to the expression of uncertainty in measurement (GUM series)*. URL: <http://www.iso.org/sites/JCGM/GUM-introduction.htm>.
- Jenkins, Carly et al. (2007). "Comparison of Two- and Three-Dimensional Echocardiography With Sequential Magnetic Resonance Imaging for Evaluating Left Ventricular Volume and Ejection Fraction Over Time in Patients With Healed Myocardial Infarction". In: *The American Journal of Cardiology* 99.3, pp. 300–306. DOI: [10.1016/j.j](https://doi.org/10.1016/j.j)



- amjcard.2006.08.026. URL: <https://doi.org/10.1016%2Fj.amjcard.2006.08.026>.
- Jens E. Wilhjem Andreas Illum, Martin Kristensson and Ole Trier Andersen (2016). *Medical diagnostic ultrasound - physical principles and imaging*. URL: <http://bme.elektro.dtu.dk/jw/webbook/Ultrasound/main.pdf>.
- Juergens, Kai Uwe and Roman Fischbach (2005). "Left ventricular function studied with MDCT". In: *Eur Radiol* 16.2, pp. 342–357. DOI: 10.1007/s00330-005-2888-5. URL: <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-005-2888-5>.
- Juergens, Kai Uwe et al. (2004). "Multi-Detector Row CT of Left Ventricular Function with Dedicated Analysis Software versus MR Imaging: Initial Experience1". In: *Radiology* 230.2, pp. 403–410. DOI: 10.1148/radiol.2302030042. URL: <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2302030042>.
- Kornbluth, Murray et al. (1998). "Native Tissue Harmonic Imaging Improves Endocardial Border Definition and Visualization of Cardiac Structures". In: *Journal of the American Society of Echocardiography* 11.7, pp. 693–701. DOI: 10.1053/j.e.1998.v11.a90474. URL: <http://dx.doi.org/10.1053/j.e.1998.v11.a90474>.
- Kramer, Christopher M et al. (2013). "Standardized cardiovascular magnetic resonance (CMR) protocols 2013 update". In: *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 15.1, p. 91. DOI: 10.1186/1532-429x-15-91. URL: <http://dx.doi.org/10.1186/1532-429x-15-91>.
- Kumar, M. Pawan and Daphne Koller (2010). "Efficiently selecting regions for scene understanding". In: *2010 IEEE Computer Society Conference on Computer Vision and Pattern Recognition*. Institute of Electrical and Electronics Engineers (IEEE). DOI: 10.1109/cvpr.2010.5540072. URL: <https://doi.org/10.1109%2Fcvpr.2010.5540072>.
- Lang, R. M. et al. (2015a). "Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging". In: *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* 16.3, pp. 233–271. DOI: 10.1093/ehjci/jev014. URL: <http://dx.doi.org/10.1093/ehjci/jev014>.
- Lang, Roberto M. et al. (2015b). "Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging". In: *Journal of the American Society of Echocardiography* 28.1, 1–39.e14. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>.
- Leitman, Marina et al. (2007). "Real-time quantitative automatic assessment of left ventricular ejection fraction and regional wall motion by speckle imaging". In: *IMAJ-RAMAT GAN*- 9.4, p. 281.
- Mahnken, Andreas H. et al. (2006). "Automated vs. manual assessment of left ventricular function in cardiac multidetector row computed tomography: comparison with

- magnetic resonance imaging". In: *Eur Radiol* 16.7, pp. 1416–1423. DOI: [10.1007/s00330-006-0226-1](https://doi.org/10.1007/s00330-006-0226-1). URL: <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-006-0226-1>.
- Mamou, Jonathan and Michael L Oelze (2013). *Quantitative ultrasound in soft tissues*. Springer.
- Manning, Warren (2010). *Cardiovascular magnetic resonance*. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier. ISBN: 978-0-443-06686-3.
- McGowan, James H and John GF Cleland (2003). "Reliability of reporting left ventricular systolic function by echocardiography: a systematic review of 3 methods". In: *American heart journal* 146.3, pp. 388–397.
- Michailovich, Oleg, Yogesh Rathi, and Allen Tannenbaum (2007). "Image Segmentation Using Active Contours Driven by the Bhattacharyya Gradient Flow". In: *IEEE Transactions on Image Processing* 16.11, pp. 2787–2801. DOI: [10.1109/tip.2007.908073](https://doi.org/10.1109/tip.2007.908073).
- Milkowski, Andy et al. (2009). "Speckle reduction imaging". In: *Technical White Paper - General Electric Health Care (Ultrasound)* 9, p. 26.
- Mitani, I (2003). "Doxorubicin cardiotoxicity: Prevention of congestive heart failure with serial cardiac function monitoring with equilibrium radionuclide angiography in the current era". In: *Journal of Nuclear Cardiology* 10.2, pp. 132–139. DOI: [10.1067/mnc.2003.7](https://doi.org/10.1067/mnc.2003.7). URL: <http://dx.doi.org/10.1067/mnc.2003.7>.
- Monchy, Romain de et al. (2016). "Coherent and incoherent ultrasound backscatter from cell aggregates". In: *The Journal of the Acoustical Society of America* 140.3, pp. 2173–2184. DOI: [10.1121/1.4962502](https://doi.org/10.1121/1.4962502). eprint: <http://dx.doi.org/10.1121/1.4962502>. URL: <http://dx.doi.org/10.1121/1.4962502>.
- Moreiras, Javier (2011). *Manual de Imagen en Cardiología*. Sant Cugat del Valles: Pulso. ISBN: 978-84-86671-83-9.
- Myerson, Saul G, Jane Francis, and Stefan Neubauer (2010). *Cardiovascular magnetic resonance*. Oxford University Press.
- Navarrete, H. (2016). "Electromagnetic Models For Ultrasound Image Processing". PhD thesis. Universitat Politècnica de Catalunya.
- Nicol, Ed (2011). *Cardiovascular computed tomography*. Oxford New York: Oxford University Press. ISBN: 978-0199572595.
- Nishimura, Rick A. et al. (2014). "2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease". In: *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 148.1, e1–e132. DOI: [10.1016/j.jtcvs.2014.05.014](https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.05.014). URL: <https://doi.org/10.1016%2Fj.jtcvs.2014.05.014>.
- Nixdorff, U. (2009). "The inaugurator of transmitted echocardiography: Prof. Dr Wolf-Dieter Keidel". In: *European Journal of Echocardiography* 10.1, pp. 48–49. DOI: [10.1093/ejechocard/jen233](https://doi.org/10.1093/ejechocard/jen233). URL: <https://doi.org/10.1093%2Fejechocard%2Fjen233>.

- Orenstein, Beth W. (2008). *Ultrasound History*. [Online; accessed 11-February-2017]. URL: [\url{http://www.radiologytoday.net/archive/rt\\_120108p28.shtml}](http://www.radiologytoday.net/archive/rt_120108p28.shtml).
- Otani, Kyoko et al. (2016). "Three-Dimensional Echocardiographic Assessment of Left Heart Chamber Size and Function with Fully Automated Quantification Software in Patients with Atrial Fibrillation". In: *Journal of the American Society of Echocardiography* 29.10, pp. 955–965. DOI: [10.1016/j.echo.2016.06.010](https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.06.010). URL: <https://doi.org/10.1016%2Fj.echo.2016.06.010>.
- Pai, Ramdas G. et al. (1991). "Usefulness of systolic excursion of the mitral anulus as an index of left ventricular systolic function". In: *The American Journal of Cardiology* 67.2, pp. 222–224. DOI: [10.1016/0002-9149\(91\)90453-r](https://doi.org/10.1016/0002-9149(91)90453-r). URL: <https://doi.org/10.1016%2F0002-9149%2891%2990453-r>.
- Pereyra, M A and H Batatia (2010). "An alpha-stable model for ultrasound speckle statistics in skin". In: *2010 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology*. IEEE. DOI: [10.1109/iembs.2010.5626387](https://doi.org/10.1109/iembs.2010.5626387).
- Pereyra, Marcelo and Hadj Batatia (2012). "Modeling ultrasound echoes in skin tissues using symmetric Alpha-stable processes". In: *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control* 59.1, pp. 60–72. DOI: [10.1109/tuffc.2012.2156](https://doi.org/10.1109/tuffc.2012.2156).
- Pham, Dzung L, Chenyang Xu, and Jerry L Prince (2000). "Current methods in medical image segmentation". In: *Annual review of biomedical engineering* 2.1, pp. 315–337.
- Plein, Sven, John P Greenwood, John Phillip Ridgway, et al. (2011). *Cardiovascular MR manual*. Springer.
- Pombo, J. F., B. L. Troy, and R. O. Russell (1971). "Left Ventricular Volumes and Ejection Fraction by Echocardiography". In: *Circulation* 43.4, pp. 480–490. DOI: [10.1161/01.cir.43.4.480](https://doi.org/10.1161/01.cir.43.4.480). URL: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.43.4.480>.
- Ponikowski, Piotr et al. (2016). "2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure". In: *European Journal of Heart Failure* 18.8, pp. 891–975. DOI: [10.1002/ejhf.592](https://doi.org/10.1002/ejhf.592). URL: <https://doi.org/10.1002%2Fejhf.592>.
- Popp, Richard L. et al. (1973). "Sources of error in calculation of left ventricular volumes by echography". In: *The American Journal of Cardiology* 31.1, p. 152. DOI: [10.1016/0002-9149\(73\)90974-0](https://doi.org/10.1016/0002-9149(73)90974-0). URL: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149\(73\)90974-0](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149(73)90974-0).
- Prasanth, HS et al. (2010). "Medical image segmentation". In: *International journal on computer science and engineering* 2.4, pp. 1209–1218.
- Quiñones, M. A. et al. (1981). "A new, simplified and accurate method for determining ejection fraction with two-dimensional echocardiography". In: *Circulation* 64.4, pp. 744–753. DOI: [10.1161/01.cir.64.4.744](https://doi.org/10.1161/01.cir.64.4.744). URL: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.64.4.744>.

- Rathi, Yogesh et al. (2006). "Seeing the unseen: Segmenting with distributions". In: *Intl. Conf. Signal and Image Processing*.
- Rodríguez, Gastón (2014). *TC y RM cardiovascular : fundamentos clínicos*. CABA, Argentina: Ediciones Journal. ISBN: 9789871981236.
- Román, José Alberto San et al. (2009). "Análisis cuantitativo de la función ventricular izquierda como herramienta para la investigación clínica. Fundamentos y metodología". In: *Revista Española de Cardiología* 62.5, pp. 535–551. DOI: [10.1016/s0300-8932\(09\)71034-6](https://doi.org/10.1016/s0300-8932(09)71034-6). URL: [http://dx.doi.org/10.1016/S0300-8932\(09\)71034-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0300-8932(09)71034-6).
- Ruiz, Antonio M., José L. García, and José L. Mesa (2010). "ERROR, INCERTIDUMBRE, PRECISIÓN Y EXACTITUD, TÉRMINOS ASOCIADOS A LA CALIDAD ESPACIAL DEL DATO GEOGRÁFICO". In: *Primer Congreso Internacional sobre Catastro Unificado Multipropósito*. Universidad de Jaén. URL: [http://coello.ujaen.es/congresos/cicum/ponencias/Cicum2010.2.02\\_Ruiz\\_y\\_otros\\_Error\\_incertidumbre\\_precision.pdf](http://coello.ujaen.es/congresos/cicum/ponencias/Cicum2010.2.02_Ruiz_y_otros_Error_incertidumbre_precision.pdf).
- Saloux, Eric et al. (2014). "Diagnostic value of three-dimensional contrast-enhanced echocardiography for left ventricular volume and ejection fraction measurement in patients with poor acoustic windows: a comparison of echocardiography and magnetic resonance imaging". In: *Journal of the American Society of Echocardiography* 27.10, pp. 1029–1040.
- Sandhu, Romeil, Tryphon Georgiou, and Allen Tannenbaum (2008). "A new distribution metric for image segmentation". In: *Medical Imaging 2008: Image Processing*. Ed. by Joseph M. Reinhardt and Josien P. W. Pluim. SPIE-Intl Soc Optical Eng. DOI: [10.1117/12.769010](https://doi.org/10.1117/12.769010). URL: <https://doi.org/10.1117%2F12.769010>.
- Schlosser, Thomas et al. (2005). "Assessment of Left Ventricular Parameters Using 16-MDCT and New Software for Endocardial and Epicardial Border Delineation". In: *American Journal of Roentgenology* 184.3, pp. 765–773. ISSN: 0361-803X. DOI: [10.2214/ajr.184.3.01840765](https://doi.org/10.2214/ajr.184.3.01840765). URL: <http://dx.doi.org/10.2214/ajr.184.3.01840765>.
- Schulz-Menger, Jeanette et al. (2013). "Standardized image interpretation and post processing in cardiovascular magnetic resonance: Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) Board of Trustees Task Force on Standardized Post Processing". In: *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 15.1, p. 35. DOI: [10.1186/1532-429x-15-35](https://doi.org/10.1186/1532-429x-15-35). URL: <http://dx.doi.org/10.1186/1532-429X-15-35>.
- Seagar, Andrew and David Liley (2002). "Basic principles of ultrasound imaging system design". In: *Lecture Biomedical Imaging HET408*, Swinburne University of Technology, Australia.
- Shankar, P M et al. (2003). "Classification of breast masses in ultrasonic B scans using Nakagami and K distributions". In: *Physics in Medicine and Biology* 48.14, p. 2229. URL: <http://stacks.iop.org/0031-9155/48/i=14/a=313>.

- Spencer, Kirk T. et al. (2000). "The Role of Echocardiographic Harmonic Imaging and Contrast Enhancement for Improvement of Endocardial Border Delineation". In: *Journal of the American Society of Echocardiography* 13.2, pp. 131–138. DOI: [10.1016/S0894-7317\(00\)90024-5](https://doi.org/10.1016/S0894-7317(00)90024-5). URL: [http://dx.doi.org/10.1016/S0894-7317\(00\)90024-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0894-7317(00)90024-5).
- Suhling, Michael et al. (2005). "Myocardial motion analysis from B-mode echocardiograms". In: *IEEE Transactions on image processing* 14.4, pp. 525–536.
- Tao, Zhong, Hemant D Tagare, and James D Beaty (2006). "Evaluation of four probability distribution models for speckle in clinical cardiac ultrasound images". In: *IEEE transactions on medical imaging* 25.11, pp. 1483–1491.
- Teichholz, Louis E. et al. (1974). "Study of Left Ventricular Geometry and Function by B-Scan Ultrasonography in Patients with and without Asynergy". In: *New England Journal of Medicine* 291.23, pp. 1220–1226. DOI: [10.1056/nejm197412052912304](https://doi.org/10.1056/nejm197412052912304). URL: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM197412052912304>.
- Teichholz, Louis Evan et al. (1976). "Problems in echocardiographic volume determinations: Echocardiographic-angiographic correlations in the presence or absence of asynergy". In: *The American Journal of Cardiology* 37.1, pp. 7–11. DOI: [10.1016/0002-9149\(76\)90491-4](https://doi.org/10.1016/0002-9149(76)90491-4). URL: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149\(76\)90491-4](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149(76)90491-4).
- Tsang, Wendy et al. (2016). "Transthoracic 3D Echocardiographic Left Heart Chamber Quantification Using an Automated Adaptive Analytics Algorithm". In: *JACC: Cardiovascular Imaging* 9.7, pp. 769–782. DOI: [10.1016/j.jcmg.2015.12.020](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2015.12.020). URL: <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2015.12.020>.
- Tucci, Alvaro (2007). *Instrumentación Biomédica*. Lulu.com.
- Vine, D. L. et al. (1976). "Quantitative measurement of left ventricular volumes in man from radiopaque epicardial markers". In: *Circulation* 54.3, pp. 391–398. DOI: [10.1161/01.cir.54.3.391](https://doi.org/10.1161/01.cir.54.3.391). URL: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.54.3.391>.
- Weng, Li et al. (1991). "Ultrasound speckle analysis based on the K distribution". In: *The Journal of the Acoustical Society of America* 89.6, pp. 2992–2995. DOI: [10.1121/1.400818](https://doi.org/10.1121/1.400818). eprint: <http://dx.doi.org/10.1121/1.400818>. URL: <http://dx.doi.org/10.1121/1.400818>.
- Wikipedia (2016). *Method of moments (statistics)* — *Wikipedia, The Free Encyclopedia*. [Online; accessed 29-January-2017]. URL: [https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Method\\_of\\_moments\\_\(statistics\)&oldid=753905202](https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Method_of_moments_(statistics)&oldid=753905202).
- (2017a). *Moment (mathematics)* — *Wikipedia, The Free Encyclopedia*. [Online; accessed 29-January-2017]. URL: [https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Moment\\_\(mathematics\)&oldid=760784823](https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Moment_(mathematics)&oldid=760784823).

- (2017b). *Rayleigh distribution* — *Wikipedia, The Free Encyclopedia*. [Online; accessed 29-January-2017]. URL: [\url{https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Rayleigh\\_distribution&oldid=758445462}](https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Rayleigh_distribution&oldid=758445462).
- (2017c). *Rice distribution* — *Wikipedia, The Free Encyclopedia*. [Online; accessed 29-January-2017]. URL: [\url{https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Rice\\_distribution&oldid=757721067}](https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Rice_distribution&oldid=757721067).
- Woo, Joseph (2002). *Ultrasound Short History*. [Online; accessed 15-February-2017]. URL: [\url{http://www.ob-ultrasound.net/ingehertz.html}](http://www.ob-ultrasound.net/ingehertz.html).
- Wood, Peter W et al. (2014). "Left ventricular ejection fraction and volumes: it depends on the imaging method". In: *Echocardiography* 31.1, pp. 87–100.
- Yu, Eric H.C. et al. (2000). "Feasibility and Accuracy of Left Ventricular Volumes and Ejection Fraction Determination by Fundamental, Tissue Harmonic, and Intravenous Contrast Imaging in Difficult-to-Image Patients". In: *Journal of the American Society of Echocardiography* 13.3, pp. 216–224. DOI: [10.1067/mje.2000.103597](https://doi.org/10.1067/mje.2000.103597). URL: <http://dx.doi.org/10.1067/mje.2000.103597>.
- Zamorano, Jose Luis et al. (2016b). "2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines". In: *European Journal of Heart Failure* 19.1, pp. 9–42. DOI: [10.1002/ejhf.654](https://doi.org/10.1002/ejhf.654). URL: <https://doi.org/10.1002%2Fejhf.654>.
- Zamorano, Jose Luis et al. (2016a). "2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines". In: *European Heart Journal* 37.36, pp. 2768–2801. DOI: [10.1093/eurheartj/ehw211](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw211). URL: <https://doi.org/10.1093%2Feurheartj%2Fehw211>.
- Zaret, Barry (2010). *Clinical nuclear cardiology : state of the art and future directions*. Philadelphia, PA: Mosby/Elsevier. ISBN: 978-0-323-05796-7.